

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 septembre 2016

L'avis adopté par la Commission le 6 juillet 2016 et sur lequel le laboratoire a présenté des observations, a fait l'objet d'un nouvel examen le 7 septembre 2016

risédronate monosodique hémipentahydraté

ACTONEL 5 mg, comprimé pelliculé

B/28 (CIP : 34009 354 362 3 8)

ACTONEL 30 mg, comprimé pelliculé

B/28 (CIP : 34009 354 366 9 6)

ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé

B/4 (CIP : 34009 361 577 1 2)

B/12 (CIP : 34009 366 668 5 6)

ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé

B/2 (CIP : 34009 384 568 9 9)

B/6 (CIP : 34009 384 570 3 2)

Laboratoire WARNER CHILCOTT FRANCE

Code ATC	M05BA07 (bisphosphonates)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p><u>ACTONEL 5 mg, comprimé pelliculé</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – « 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. – 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. »

ACTONEL 30 mg, comprimé pelliculé

« Traitement de la maladie osseuse de Paget. »

ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé

- « 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.
- Traitement de l'ostéoporose chez l'homme à haut risque de fracture. »

ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé

« Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>ACTONEL 5 mg, 30 mg, comprimé pelliculé : 03/05/2000 (procédure de reconnaissance mutuelle) ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé : 03/03/2003 (procédure de reconnaissance mutuelle) ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé : 25/03/2008 (procédure décentralisée)</p> <p>Rectificatifs, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none">- 12 juillet 2013 : rubriques « Posologie et mode d'administration », « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », « Effets indésirables »- 5 juillet 2016 (décision européenne du 14 janvier 2016) : rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », « Effets indésirables ».										
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I										
Classement ATC	<table><tr><td>M</td><td>Muscle et squelette</td></tr><tr><td>M05</td><td>Médicament pour le traitement des désordres osseux</td></tr><tr><td>M05B</td><td>Médicament agissant sur la minéralisation</td></tr><tr><td>M05BA</td><td>bisphosphonates</td></tr><tr><td>M05BA07</td><td>acide risédronique</td></tr></table>	M	Muscle et squelette	M05	Médicament pour le traitement des désordres osseux	M05B	Médicament agissant sur la minéralisation	M05BA	bisphosphonates	M05BA07	acide risédronique
M	Muscle et squelette										
M05	Médicament pour le traitement des désordres osseux										
M05B	Médicament agissant sur la minéralisation										
M05BA	bisphosphonates										
M05BA07	acide risédronique										

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 25/02/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 09 mai 2012, la Commission a considéré que le SMR d'ACTONEL restait important dans la maladie de Paget, l'ostéoporose cortico-induite et post-ménopausique.

Le périmètre de remboursement dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche a été restreint aux patientes à risque élevé de fracture :

Sont considérées comme patientes à risque élevé de fracture :

- les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse,
- en l'absence de fracture, les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3) ou ayant un T score \leq -2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture en particulier, un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie \geq 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

ACTONEL 5 mg, comprimé pelliculé

- « 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.
- 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. »

ACTONEL 30 mg, comprimé pelliculé

« Traitement de la maladie osseuse de Paget. »

ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé

- « 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.
- Traitement de l'ostéoporose chez l'homme à haut risque de fracture. »

ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé

« Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec les indications et réalisées aux posologies recommandées :

- Deux méta-analyses^{1,2} qui avaient pour objectif d'évaluer l'efficacité de différents traitements anti-ostéoporotiques sur la survenue d'une nouvelle fracture chez la femme ménopausée.
- Une extension en ouvert d'1 an d'une étude randomisée versus placebo ayant évalué l'efficacité et la tolérance du risédronate et de l'alendronate sur le risque de fracture de la hanche et de fracture non-vertébrale³.
- Une extension en ouvert de 2 ans d'une étude randomisée versus placebo ayant évalué la tolérance et l'efficacité du risédronate 35 mg dans le traitement de l'ostéoporose masculine⁴.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (différents PSUR couvrant la période du 01/04/2007 au 31/03/2015).

Des cas d'ostéonécrose du conduit auditif externe ont été rapportés comme avec les autres bisphosphonates. Ces cas ont fait l'objet d'une évaluation par le PRAC qui a émis une recommandation⁵ septembre 2015 pour modifier le RCP de ces médicaments au niveau des rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Effets indésirables ». Les modifications requises ont été approuvées au niveau européen le 14/01/2016 et notifiées par l'ANSM le (05/07/2016) :

« Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :

« 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. »

« Effets indésirables » :

« Très rare : Ostéonécrose du conduit auditif externe (effets indésirables de la classe des bisphosphonates) ».

¹ Hopkins RB. et al. The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in post-menopausal women. BMC Musculoskelet, 2011;12:209.

² Freemantle N et al. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis. Osteoporos Int, 2013;24(1):209-17.

³ Lindsay R et al. Effectiveness of risedronate and alendronate on nonvertebral fractures: an observational study through 2 years of therapy. Osteoporos Int, 2013; 24(8):2345-52.

⁴ Boonen S et al. Evidence for safety and efficacy of risedronate in men with osteoporosis over 4 years of treatment: Results from the 2-year, open-label, extension study of a 2-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Bone, 2012;51:383-8.

⁵ EMA/PRAC/618078/2015 - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), 24 September 2015

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (voir détail en annexe) :

- Section 4.2. Posologie et mode d'administration :
 - Ajout d'une mention concernant la durée de traitement et la réévaluation de la nécessité de poursuivre le traitement.
- Section 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :
 - Vigilance concernant la survenue de fractures atypiques du fémur.
 - Vigilance concernant les patients ayant ou ayant eu récemment des problèmes œsophagiens ou gastro-intestinaux hauts (y compris l'œsophage de Barrett).
- Section 4.8. Effets indésirables :
 - Ajout des fractures atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires et de leur fréquence.
 - Ajout de la mention de déclaration des effets indésirables suspectés à l'ANSM.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le précédent avis de la Commission.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2015-2016), ACTONEL a fait l'objet de 504 020 prescriptions (6 688 prescriptions d'ACTONEL 5 mg, 774 prescriptions d'ACTONEL 30 mg, 265 151 prescriptions d'ACTONEL 35 mg et 231 406 prescriptions d'ACTONEL 75 mg).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique à haut risque de fracture ostéoporotique et la maladie de Paget et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{6, 7, 8, 9}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 09/05/2012, la place d'ACTONEL dans la stratégie thérapeutique dans ces pathologies n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 09 mai 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Ostéoporose post-ménopausique (ACTONEL 5 mg, 35 mg et 75 mg)

► L'ostéoporose est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire. Les fractures du col fémoral, en particulier, peuvent engager le pronostic vital.

► ACTONEL est un traitement préventif des fractures ostéoporotiques. Son efficacité a été démontrée dans la prévention des fractures vertébrales et périphériques y compris celles du col du fémur.

⁶ Haute Autorité de Santé. Bon usage du médicament – les médicaments de l'ostéoporose. Juin 2014.

⁷ Audran M. Traitement de la maladie osseuse de Paget. *Réflexions Rhumatologiques*, 2009;123:407-9

⁸ Briot K et al. Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post ménopausique. *Revue du rhumatisme*, 2012. Référence anglaise :Joint Bone Spine (doi. 101016/j/jbspin 2012 02 014.

⁹ Briot K et al. Actualisation 2014 des recommandations sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortico-induite. *Revue du rhumatisme*, 2014; 81:385-94.

- ▮ Son rapport efficacité/effets indésirables est modéré.
- ▮ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ACTONEL reste important dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche chez les patientes à risque élevé de fracture.

Sont considérées comme patientes à risque élevé de fracture :

- les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse,
- en l'absence de fracture, les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3) ou ayant un T score \leq -2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture en particulier, un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie \geq 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans).

5.1.2 Ostéoporose cortico-induite (ACTONEL 5 mg)

- ▮ L'ostéoporose cortisonique est la plus fréquente des ostéoporoses secondaires. Elle est caractérisée par une diminution de masse osseuse et une altération de la microarchitecture de l'os, augmentant la fragilité osseuse et le risque fracturaire.
- ▮ La perte osseuse est précoce et elle est particulièrement importante durant les 3 premiers mois de traitement.
- ▮ ACTONEL 5 mg est un traitement préventif des fractures ostéoporotiques.
- ▮ Son rapport efficacité/effets indésirables est modéré.
- ▮ Cette spécialité est un médicament de première intention.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ACTONEL reste important dans l'indication du maintien ou de l'augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées, nécessitant une corticothérapie prolongée (supérieure à 3 mois), par voie générale à des doses \geq 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone.

5.1.1 Ostéoporose chez l'homme à haut risque de fracture (ACTONEL 35 mg)

- ▮ L'ostéoporose est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire. En particulier, les fractures du col fémoral peuvent compromettre le pronostic vital.
- ▮ Chez l'homme, ACTONEL 35 mg est un traitement préventif des fractures ostéoporotiques.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables, comme celui de l'ensemble des spécialités de la classe des biphosphonates, reste modéré.
- ▮ Cette spécialité est un médicament de première intention.
- ▮ Il existe plusieurs alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ACTONEL 35 mg reste important dans le traitement de l'ostéoporose masculine.

5.1.2 Maladie de Paget (ACTONEL 30 mg)

- ▮ La maladie de Paget est une affection osseuse localisée, généralement bénigne, d'évolution lente. Elle est fréquemment asymptomatique, la présence de douleurs osseuses n'étant avérée que chez 5 à 10% des patients. Certaines localisations peuvent toutefois conduire à des complications plus ou moins sévères et invalidantes, parfois irréversibles (hypoacousie). La maladie de Paget met exceptionnellement le pronostic vital en jeu (dégénérescence sarcomateuse).
- ▮ Son rapport efficacité / effets indésirables est modéré.

- ▶ Cette spécialité est un médicament de première intention.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ACTONEL reste important dans le traitement de la maladie osseuse de Paget.

05.2 Recommandations de la Commission

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'ostéoporose post-ménopausique, l'ostéoporose cortico-induite, l'ostéoporose chez l'homme à haut risque de fracture et la maladie de Paget aux posologies de l'AMM.

Le périmètre de remboursement dans l'ostéoporose post-ménopausique est le suivant :

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche chez les patientes à risque élevé de fracture :

Sont considérées comme patientes à risque élevé de fracture :

- les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse,
- en l'absence de fracture, les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3) ou ayant un T score \leq -2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture en particulier, un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie \geq 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans).

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES RCP ENTRE 2010 ET 2016

AMM lors du dernier renouvellement d'inscription SS/coll. en 2010	Rectificatifs du 12 juillet 2013 / 26 aout 2014 / 16 février 2015 / 5 juillet 2016
<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Chez l'adulte, la dose recommandée est d'un comprimé à 5 mg par jour, par voie orale. L'absorption du risédronate monosodique est affectée par la nourriture, aussi, afin d'assurer une absorption adéquate, les patientes doivent prendre ACTONEL:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Si la prise avant le petit déjeuner n'est pas pratique, ACTONEL peut être pris entre les repas ou le soir, à la même heure chaque jour, en respectant strictement les instructions suivantes, afin d'assurer la prise d'ACTONEL lorsque l'estomac est vide:</p> <ul style="list-style-type: none"> - entre les repas: ACTONEL doit être pris au moins 2 heures avant et au moins 2 heures après tout aliment, boissons (autre que de l'eau plate) ou médicament. - dans la soirée: ACTONEL doit être pris au moins 2 heures après les derniers aliments, boissons (autres que de l'eau plate) ou médicaments de la journée. ACTONEL doit être pris au moins 30 minutes avant d'aller au lit. - Si une prise est oubliée, ACTONEL peut être pris avant le petit déjeuner, entre les repas ou dans la soirée selon les instructions détaillées ci-dessus. <p>Le comprimé d'ACTONEL doit être avalé entier, sans être croqué et sans le laisser fondre dans la bouche.</p> <p>Pour faciliter le transit jusqu'à l'estomac, le comprimé d'ACTONEL 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).</p> <p>Une supplémentation en calcium et en vitamine D sera à envisager si l'apport alimentaire est insuffisant.</p> <p>Sujets âgés: aucun ajustement posologique n'est nécessaire car la biodisponibilité, la distribution et l'élimination sont identiques chez les sujets</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Chez l'adulte, la dose recommandée est d'un comprimé à 5 mg par jour, par voie orale. L'absorption du risédronate monosodique est affectée par la nourriture, aussi, afin d'assurer une absorption adéquate, les patientes doivent prendre ACTONEL:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Si la prise avant le petit déjeuner n'est pas pratique, ACTONEL peut être pris entre les repas ou le soir, à la même heure chaque jour, en respectant strictement les instructions suivantes, afin d'assurer la prise d'ACTONEL lorsque l'estomac est vide:</p> <ul style="list-style-type: none"> - entre les repas: ACTONEL doit être pris au moins 2 heures avant et au moins 2 heures après tout aliment, boissons (autre que de l'eau plate) ou médicament. - dans la soirée: ACTONEL doit être pris au moins 2 heures après les derniers aliments, boissons (autres que de l'eau plate) ou médicaments de la journée. ACTONEL doit être pris au moins 30 minutes avant d'aller au lit. - Si une prise est oubliée, ACTONEL peut être pris avant le petit déjeuner, entre les repas ou dans la soirée selon les instructions détaillées ci-dessus. <p>Le comprimé d'ACTONEL doit être avalé entier, sans être croqué et sans le laisser fondre dans la bouche.</p> <p>Pour faciliter le transit jusqu'à l'estomac, le comprimé d'ACTONEL 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).</p> <p>Une supplémentation en calcium et en vitamine D sera à envisager si l'apport alimentaire est insuffisant.</p> <p>Sujets âgés: aucun ajustement posologique 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.</p>

<p>âgés (> 60 ans) et chez les sujets plus jeunes.</p> <p>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 < 30 ml/min) (voir rubriques 4.3 et 5.2).</p> <p>Enfants: La sécurité et l'efficacité d'ACTONEL n'ont pas été démontrées chez l'enfant et l'adolescent.</p> <p>[...]</p> <p>4.3. Contre-indications</p> <p>Hypersensibilité au risédronate monosodique ou à l'un des excipients.</p>	<p>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 < 30 ml/min) (voir rubriques 4.3 et 5.2).</p> <p>Enfants: La sécurité et l'efficacité d'ACTONEL n'ont pas été démontrées chez l'enfant et l'adolescent.</p> <p>Durée du traitement</p> <p>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 d'ACTONEL, particulièrement après 5 ans ou plus de traitement.</p> <p>[...]</p> <p>4.3. Contre-indications</p> <p>Hypersensibilité à la substance active (risédronate monosodique) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1</p>
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Les aliments, boissons (autres que l'eau plate) et certains médicaments contenant des cations polyvalents (tels que calcium, magnésium, fer et aluminium) interfèrent avec l'absorption des bisphosphonates et ne doivent pas être pris en même temps qu'ACTONEL (voir rubrique 4.5). Afin d'obtenir l'efficacité escomptée, un strict respect des recommandations posologiques est nécessaire (voir rubrique 4.2).</p> <p>L'efficacité des bisphosphonates dans le traitement de l'ostéoporose est liée à la présence d'une densité minérale osseuse basse (DMO hanche ou vertèbre ≤ -2,5DS) et/ou d'une fracture prévalente.</p> <p>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.</p> <p>Les preuves étayant l'efficacité des bisphosphonates (dont le risédronate monosodique) chez les patientes très âgées (> 80 ans), sont limitées (voir rubrique 5.1).</p> <p>Les bisphosphonates ont été associés à des oesophagites, des gastrites, des ulcères oesophagiens et gastro-duodénaux. Par conséquent, une prudence devra être de mise:</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Les aliments, boissons (autres que l'eau plate) et certains médicaments contenant des cations polyvalents (tels que calcium, magnésium, fer et aluminium) interfèrent avec l'absorption des bisphosphonates et ne doivent pas être pris en même temps qu'ACTONEL (voir rubrique 4.5). Afin d'obtenir l'efficacité escomptée, un strict respect des recommandations posologiques est nécessaire (voir rubrique 4.2).</p> <p>L'efficacité des bisphosphonates dans le traitement de l'ostéoporose est liée à la présence d'une densité minérale osseuse basse (DMO hanche ou vertèbre ≤ -2,5DS) et/ou d'une fracture prévalente.</p> <p>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.</p> <p>Les preuves étayant l'efficacité des bisphosphonates (dont le risédronate monosodique) chez les patientes très âgées (> 80 ans), sont limitées (voir rubrique 5.1).</p> <p>Les bisphosphonates ont été associés à des oesophagites, des gastrites, des ulcères oesophagiens et gastro-duodénaux. Par conséquent, une prudence devra être de mise:</p>

- chez les patientes qui ont des antécédents de troubles oesophagiens pouvant retarder le transit ou la vidange oesophagienne (ex: sténose ou achalasie);
- chez les patientes qui sont dans l'incapacité de se tenir en position verticale (assise ou debout) pendant au moins 30 minutes après la prise du comprimé;
- si le risédronate monosodique est prescrit à des patientes avec des problèmes gastro-intestinaux proximaux ou oesophagiens, récents ou toujours actifs.

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 oesophagienne. L'information de consulter si elles présentent des symptômes d'irritation oesophagienne tels que dysphagie, odynophagie, douleur rétrosternale ou brûlures épigastriques nouvelles ou aggravées doit être donnée aux patientes.

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

Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à une extraction dentaire et/ou à une infection locale (y compris une ostéomyélite) a été rapportée chez des patients atteints de cancer et recevant des traitements médicamenteux comprenant entre autres 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 par voie orale.

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 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

- chez les patientes qui ont des antécédents de troubles oesophagiens pouvant retarder le transit ou la vidange oesophagienne (ex: sténose ou achalasie);
- chez les patientes qui sont dans l'incapacité de se tenir en position verticale (assise ou debout) pendant au moins 30 minutes après la prise du comprimé;
- si le risédronate monosodique est prescrit à des patientes avec des problèmes gastro-intestinaux proximaux ou oesophagiens, récents ou toujours actifs.

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 oesophagienne. L'information de consulter si elles présentent des symptômes d'irritation oesophagienne tels que dysphagie, odynophagie, douleur rétrosternale ou brûlures épigastriques nouvelles ou aggravées doit être donnée aux patientes.

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

Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à une extraction dentaire et/ou à une infection locale (y compris une ostéomyélite) a été rapportée chez des patients atteints de cancer et recevant des traitements médicamenteux comprenant entre autres 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 par voie orale.

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 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

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 bénéfique/risque.

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 bénéfique/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 bénéfique/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.

ACTONEL doit être administré avec précaution chez les patients ayant ou ayant eu récemment des problèmes oesophagiens ou gastro-intestinaux hauts (y compris l'œsophage de Barrett).

<p>Ce médicament contient du lactose. Les patients ayant de rares problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.</p>	<p>Ce médicament contient du lactose. Les patients ayant de rares problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.</p>
<p>4.7.Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé</p> <p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Le risédronate monosodique a été étudié lors d'essais cliniques de phase III sur plus de 15 000 patients.</p> <p>Dans ces essais cliniques, la sévérité de la majorité des effets indésirables observés a été d'intensité légère à modérée et n'a généralement pas nécessité l'interruption du traitement.</p> <p>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/j (n=5020) ou placebo (n=5048) et considérés comme possiblement ou probablement liés au risédronate monosodique sont listés ci-dessous en utilisant la convention suivante (incidence des événements indésirables versus placebo notée entre parenthèse): très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$; $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), rares ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$), très rares ($< 1/10000$)</p> <p><u>Troubles du système nerveux central</u> Fréquents: maux de tête (1,8 % vs 1,4 %)</p> <p><u>Troubles oculaires</u> Peu fréquents: Iritis*</p> <p><u>Troubles gastro-intestinaux</u> Fréquents: constipation (5,0 % vs 4,8 %), dyspepsie (4,5 % vs 4,1 %), nausées (4,3 % vs 4,0 %), douleurs abdominales (3,5 % vs 3,3 %), diarrhées (3,0 % vs 2,7 %) Peu fréquents: gastrite (0,9 % vs 0,7 %), oesophagite (0,9 % vs 0,9 %), dysphagie (0,4 % vs 0,2 %), duodénite (0,2 % vs 0,1 %), ulcère oesophagien (0,2 % vs 0,2 %)</p>	<p>4.7.Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>ACTONEL n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.</p> <p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Le risédronate monosodique a été étudié lors d'essais cliniques de phase III sur plus de 15 000 patients.</p> <p>Dans ces essais cliniques, la sévérité de la majorité des effets indésirables observés a été d'intensité légère à modérée et n'a généralement pas nécessité l'interruption du traitement.</p> <p>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/j (n=5020) ou placebo (n=5048) et considérés comme possiblement ou probablement liés au risédronate monosodique sont listés ci-dessous en utilisant la convention suivante (incidence des événements indésirables versus placebo notée entre parenthèse): très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$; $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), rares ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$), très rares ($< 1/10000$)</p> <p><u>Troubles du système nerveux central</u> Fréquents: maux de tête (1,8 % vs 1,4 %)</p> <p><u>Troubles oculaires</u> Peu fréquents: Iritis*</p> <p><u>Troubles gastro-intestinaux</u> Fréquents: constipation (5,0 % vs 4,8 %), dyspepsie (4,5 % vs 4,1 %), nausées (4,3 % vs 4,0 %), douleurs abdominales (3,5 % vs 3,3 %), diarrhées (3,0 % vs 2,7 %) Peu fréquents: gastrite (0,9 % vs 0,7 %), oesophagite (0,9 % vs 0,9 %), dysphagie (0,4 % vs 0,2 %), duodénite (0,2 % vs 0,1 %), ulcère oesophagien (0,2 % vs 0,2 %)</p>

Rares: Glossite (< 0,1 % vs 0,1 %), sténose œsophagienne (< 0,1% vs 0,0 %).

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs

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

Explorations

Rares: anomalie des tests hépatiques*

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

Examens biologiques

Une diminution précoce, transitoire, légère et asymptomatique des taux plasmatiques de calcium et phosphate a été observée chez certains patients.

De plus, les effets indésirables additionnels suivants ont été rapportés depuis la commercialisation (fréquence inconnue):

Troubles oculaires: iritis, uvéite.

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs: ostéonécrose de la mâchoire.

Atteinte de la peau et des tissus sous-cutanés

Hypersensibilité et réactions cutanées, incluant angio-œdème, rash généralisé, urticaire, réactions cutanées bulleuses, parfois sévères incluant des cas isolés du syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyses épidermiques toxiques.

Alopécie.

Troubles du système immunitaire

Réaction anaphylactique.

Troubles hépatobiliaires

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

Rares: Glossite (< 0,1 % vs 0,1 %), sténose œsophagienne (< 0,1% vs 0,0 %).

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs

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

Explorations

Rares: anomalie des tests hépatiques*

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

Examens biologiques

Une diminution précoce, transitoire, légère et asymptomatique des taux plasmatiques de calcium et phosphate a été observée chez certains patients.

De plus, les effets indésirables additionnels suivants ont été rapportés depuis la commercialisation (fréquence inconnue):

Troubles oculaires: iritis, uvéite.

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs :

Ostéonécrose de la mâchoire

Très rare : ostéonécrose du conduit auditif externe (effets indésirables de la classe des biphosphonates).

Atteinte de la peau et des tissus sous-cutanés

Hypersensibilité et réactions cutanées, incluant angio-œdème, rash généralisé, urticaire, réactions cutanées bulleuses, parfois sévères incluant des cas isolés du syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyses épidermiques toxiques.

Alopécie.

Troubles du système immunitaire

Réaction anaphylactique.

Troubles hépatobiliaires

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

Depuis la commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés (fréquence rare) : fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effet de classe des bisphosphonates)

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfique/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.ansm.sante.fr
6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1. Liste des excipients <u>Noyau</u> : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, crospovidone, stéarate de magnésium. <u>Pelliculage</u> : oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171), hypromellose, macrogol, hyprolose, dioxyde de silice.	6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1. Liste des excipients <u>Noyau</u> : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, crospovidone, stéarate de magnésium. <u>Pelliculage</u> : oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171), hypromellose, macrogol, hyprolose, silice colloïdale anhydre.
7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ WARNER CHILCOTT FRANCE 163/165 Quai Aulagnier 92600 Asnieres Sur Seine	7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ WARNER CHILCOTT FRANCE La Grande Arche – Paroi Nord 92044 PARIS-LA-DEFENSE Cedex