

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 janvier 2015

FOSAMAX 10 mg, comprimé

B/28 (CIP : 34009 340 673 1 0)

B/84 (CIP : 34009 372 282 8 2)

FOSAMAX 70 mg, comprimé

B/4 (CIP : 34009 359 563 7 8)

B/12 (CIP : 34009 359 566 6 8)

Laboratoire MSD

DCI	acide alendronique
Code ATC (2014)	M05BA04 (bisphosphonate)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>Les indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement par l'assurance maladie sont :</p> <p><u>FOSAMAX 10 mg, comprimé</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - « Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche : <ul style="list-style-type: none"> - chez les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse, - en l'absence de fracture, chez les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3) ou ayant un T score ≤ -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 ≥ 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). - Traitement de l'ostéoporose masculine. » <p><u>FOSAMAX 70 mg, comprimé</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - « Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche : <ul style="list-style-type: none"> - chez les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse, - en l'absence de fracture, chez 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/m ² , 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).»
--	--

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale : 6 juin 1996 (nationale) - comprimé à 10 mg 17 juin 2002 (reconnaissance mutuelle) - comprimé à 70 mg Rectificatifs du 13 juillet 2013 et du 10 octobre 2013 (cf. annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	liste I

Classement ATC	M	Muscle et squelette
	M05	Médicaments pour le traitement des désordres osseux
	M05B	Médicaments agissant sur la structure osseuse et la minéralisation
	M05BA	Bisphosphonates
	M05BA04	Alendronique acide

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 24 mai 2010 (JO du 22/12/2010).

Pour rappel, en 2010, la Commission a modifié, lors de la réévaluation de la classe des bisphosphonates, leur rapport efficacité/effets indésirables dont celui de l'acide alendronique, d'important à modéré au regard du risque d'ostéonécrose de la mâchoire, de fracture stress et de fibrillation auriculaire, sans toutefois modifier le SMR maintenu important.

Par ailleurs, FOSAMAX fait l'objet d'une prise en charge limitée à l'ostéoporose post-ménopausique chez les seules patientes à risque élevé de fracture par rapport à son AMM qui est plus large : « traitement de l'ostéoporose post-ménopausique »

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« FOSAMAX 10 mg, comprimé

« Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. FOSAMAX réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.

Traitement de l'ostéoporose masculine. »

FOSAMAX 70 mg, comprimé

« Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. FOSAMAX réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.»

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique pertinente pour apprécier l'efficacité de ces spécialités.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Les données issues du dernier rapport périodique international de pharmacovigilance (PSUR) fourni par le laboratoire couvrant la période du 18 janvier 2008 au 30 avril 2014, ont été prises en compte.

► Des modifications ont été apportées au RCP depuis la dernière évaluation de la Commission, les principales sont présentées dans les tableaux en annexe.

► En conclusion, l'ensemble des données disponibles depuis la précédente évaluation de la Commission du 21/07/2010 ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour les spécialités FOSAMAX.

04.3 Données de prescription

Selon les données de l'IMS (cumul mobile annuel hiver 2013), environ 184 000 prescriptions de FOSAMAX ont été effectuées dont 93,4% ont concerné le dosage hebdomadaire à 70 mg. Les prescripteurs étaient majoritairement des généralistes (95% pour le 70 mg et 85% pour le 10 mg). Il s'agissait de renouvellement d'ordonnance pour 94,42% des prescriptions de FOSAMAX 70 mg et 77% de celle de 10 mg. La posologie moyenne a été conforme au RCP, 1,04 comprimé par jour avec le 10 mg et 1,01 comprimé par semaine avec le 70 mg. La durée moyenne de prescription, a été de 82 jours pour le 10 mg et 88 jours pour le 70 mg.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique et masculine ont été prises en compte.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription par la Commission le 21 juillet 2010, la place des spécialités FOSAMAX dans la stratégie thérapeutique 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 21 juillet 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'ostéoporose est une affection dont le caractère de gravité tient au risque fracturaire. En particulier, les fractures du col fémoral peuvent engager le pronostic vital.
- ▶ FOSAMAX est un traitement préventif des fractures ostéoporotiques.
- ▶ Leur rapport efficacité/effets indésirables, comme celui de l'ensemble des spécialités de la classe des bisphosphonates, reste modéré.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que :

- dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, le service médical rendu par les spécialités FOSAMAX 10 mg et 70 mg reste important ;
- dans le traitement de l'ostéoporose masculine, le service médical rendu par la spécialité FOSAMAX 10 mg reste important.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge :

FOSAMAX 10 mg :

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche :

- chez les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse,
- en l'absence de fracture, chez 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).
- Traitement de l'ostéoporose masculine.

FOSAMAX 70 mg :

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche :

- chez les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse,
- en l'absence de fracture, chez 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.

Tableau 1. Principales modifications du RCP survenues depuis la dernière évaluation par la Commission de FOSAMAX 10 mg, comprimé

Rubrique du RCP	RCP du 04 août 2009	RCP du 10 octobre 2013
4.2 Posologie et mode d'administration		<p><u>Durée du traitement</u> 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, particulièrement après 5 ans ou plus de traitement.</p>
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	<p><u>Effets indésirables au niveau de l'œsophage</u></p> <p>[...]</p> <p>[...]</p> <p>En raison des effets positifs de l'alendronate sur la masse osseuse, une diminution de la calcémie et de la phosphorémie peut survenir. Elle est habituellement faible et asymptomatique.</p>	<p><u>Mises en garde</u></p> <p><u>Fractures atypiques du fémur</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Effets indésirables au niveau de l'œsophage</u></p> <p>[...]</p> <p>Pour les patients chez lesquels un œsophage de Barrett a été diagnostiqué, les prescripteurs doivent évaluer les bénéfices et les risques potentiels de l'alendronate au cas par cas.</p> <p>[...]</p> <p>En raison des effets positifs de l'alendronate sur la masse osseuse, une diminution de la calcémie et de la phosphorémie peut survenir, plus particulièrement chez les patients prenant des glucocorticoïdes chez lesquels l'absorption du calcium peut être diminuée. Elle est habituellement</p>

Rubrique du RCP	RCP du 04 août 2009	RCP du 10 octobre 2013
		faible et asymptomatique.
4.8 Effets indésirables	<p>Les données de tolérance chez l'homme ont été limitées par l'effectif de l'étude clinique (N = 146 hommes). Toutefois le profil de sécurité d'emploi de FOSAMAX 10 mg, comprimé semble être similaire à celui observé chez les femmes ménopausées.</p> <p>Des effets indésirables ont été rapportés :</p> <ul style="list-style-type: none"> • survenue de dysphagie, d'œsophagite, d'érosions, d'ulcérations œsophagiennes et/ou rarement de sténoses œsophagiennes favorisées par la prise couchée et/ou avec une faible quantité d'eau (voir rubriques 4.4 et 4.2), • douleurs abdominales, ballonnement, constipation, diarrhée, flatulence, dyspepsie, nausées, vomissements, régurgitation acide, méléna, ulcérations oropharyngées, • de rares cas d'ulcères gastriques, duodénaux ou gastro-intestinaux parfois graves et avec des complications [hémorragie digestive (méléna, hématomèse) ou perforation] (voir rubrique 4.4), • douleurs ostéoarticulaires, douleurs musculaires rarement sévères (voir rubrique 4.4), gonflement des articulations, • céphalées, • étourdissements, vertiges, • rash (parfois avec photosensibilité), érythème, prurit, • rarement, réactions cutanées sévères y compris syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell, • réactions d'hypersensibilité dont urticaire et rarement angio-œdème, • symptômes transitoires de type réactions aiguës (myalgies, malaise, asthénie et rarement fièvre) généralement observés en début de traitement, • rarement, hypocalcémie symptomatique en général sur un terrain prédisposé (voir rubrique 4.4), • rarement, œdème périphérique, • rarement, uvéite, sclérite ou épisclérite, • rarement, ostéonécrose de la mâchoire chez des patients traités par bisphosphonates. La majorité de ces cas concerne des patients cancéreux, mais certains d'entre eux ont également été rapportés chez des patients traités pour ostéoporose. L'ostéonécrose de la mâchoire est généralement associée à une extraction dentaire et/ou une infection locale (y compris une ostéomyélite). Un cancer, une chimiothérapie, une radiothérapie, des corticoïdes et une mauvaise hygiène buccodentaire sont aussi considérés comme des facteurs de risque (voir rubrique 4.4). 	<p>Les données de tolérance chez l'homme ont été limitées par l'effectif de l'étude clinique (N = 146 hommes). Toutefois le profil de sécurité d'emploi de FOSAMAX 10 mg, comprimé semble être similaire à celui observé chez les femmes ménopausées.</p> <p>Des effets indésirables ont été rapportés :</p> <ul style="list-style-type: none"> • survenue de dysphagie, d'œsophagite, d'érosions, d'ulcérations œsophagiennes et/ou rarement de sténoses œsophagiennes favorisées par la prise couchée et/ou avec une faible quantité d'eau (voir rubriques 4.4 et 4.2), • douleurs abdominales, ballonnement, constipation, diarrhée, flatulence, dyspepsie, nausées, vomissements, régurgitation acide, méléna, ulcérations oropharyngées, • de rares cas d'ulcères gastriques, duodénaux ou gastro-intestinaux parfois graves et avec des complications [hémorragie digestive (méléna, hématomèse) ou perforation] (voir rubrique 4.4), • douleurs ostéoarticulaires, douleurs musculaires rarement sévères (voir rubrique 4.4), gonflement des articulations, • céphalées, • étourdissements, vertiges, dysgueusie, • rash (parfois avec photosensibilité), érythème, prurit, • rarement, réactions cutanées sévères y compris syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell, • réactions d'hypersensibilité dont urticaire et rarement angio-œdème, • symptômes transitoires de type réactions aiguës (myalgies, malaise, asthénie et rarement fièvre) généralement observés en début de traitement, • rarement, hypocalcémie symptomatique en général sur un terrain prédisposé (voir rubrique 4.4), • rarement, œdème périphérique, • rarement, uvéite, sclérite ou épisclérite, • rarement, ostéonécrose de la mâchoire chez des patients traités par bisphosphonates. La majorité de ces cas concerne des patients cancéreux, mais certains d'entre eux ont également été rapportés chez des patients traités pour ostéoporose. L'ostéonécrose de la mâchoire est généralement associée à une extraction dentaire et/ou une infection locale (y compris une ostéomyélite). Un cancer, une chimiothérapie, des corticoïdes et une mauvaise hygiène buccodentaire sont aussi considérés comme des facteurs de risque (voir rubrique 4.4), • alopécie • depuis la commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés (fréquence rare) : fractures fémorales atypiques sous-

Rubrique du RCP	RCP du 04 août 2009	RCP du 10 octobre 2013
		trochantériennes et diaphysaires (effets de classe des bisphosphonates).

Tableau 2. Modifications substantielles du RCP survenues depuis la dernière évaluation de la Commission de FOSAMAX 70 mg, comprimé

Rubrique du RCP	RCP du 17 septembre 2009	RCP du 13 juillet 2013
4.2 Posologie et mode d'administration	<p>[...]</p> <p><u>Pour faciliter le passage dans l'estomac, et donc réduire le risque potentiel d'irritation ou d'effets indésirables locaux et œsophagiens</u> (voir rubrique 4.4) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • FOSAMAX doit être pris strictement au lever, avec un grand verre d'eau du robinet (minimum 200 ml). • Les patientes ne doivent pas croquer le comprimé ou le laisser se dissoudre dans leur bouche en raison du risque potentiel d'ulcérations oropharyngées. <p>[...]</p> <p>Utilisation en cas d'insuffisance rénale : Aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patientes ayant un taux de filtration glomérulaire > 35 ml/min. En raison d'un manque d'expérience, l'alendronate ne doit pas être administré chez les patientes présentant une insuffisance rénale caractérisée par un taux de filtration glomérulaire < 35 ml/min.</p> <p>[...]</p>	<p>[...]</p> <p><u>Pour faciliter le passage dans l'estomac, et donc réduire le risque potentiel d'irritation ou d'effets indésirables locaux et œsophagiens</u> (voir rubrique 4.4.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • FOSAMAX doit être pris strictement au lever, avec un grand verre d'eau du robinet (minimum 200 ml). • Les patientes doivent impérativement avaler le comprimé de FOSAMAX en entier. Les patientes ne doivent ni écraser ni croquer le comprimé ou le laisser se dissoudre dans leur bouche en raison du risque potentiel d'ulcérations oropharyngées. <p>[...]</p> <p>Utilisation en cas d'insuffisance rénale : Aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patientes ayant un taux de filtration glomérulaire > 35 ml/min. En raison d'un manque d'expérience, l'alendronate n'est pas recommandé chez les patientes présentant une insuffisance rénale caractérisée par un taux de filtration glomérulaire < 35 ml/min.</p> <p>[...]</p> <p>Durée de traitement : 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 de FOSAMAX 70 mg, comprimé particulièrement après 5 ans ou plus de traitement.</p>
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	<p>Un examen dentaire avec soins dentaires préventifs appropriés doit être envisagé avant un traitement par bisphosphonates chez les patients ayant des facteurs de risques concomitants (par exemple : cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticoïdes, mauvaise hygiène buccodentaire, maladie parodontale).</p>	<p>En raison des effets positifs de l'alendronate sur la masse osseuse, une diminution de la calcémie et de la phosphorémie peut survenir plus particulièrement chez les patientes prenant des glucocorticoïdes chez lesquelles l'absorption du calcium peut être diminuée. Elle est habituellement faible et asymptomatique. Cependant, il y a eu des cas d'hypocalcémie symptomatique, parfois sévères et souvent survenus chez des patientes ayant un terrain prédisposé (par exemple hypoparathyroïdisme, déficit en vitamine D et malabsorption du calcium).</p>

Rubrique du RCP	RCP du 17 septembre 2009	RCP du 13 juillet 2013
	<p>Des fractures de stress (aussi connues sous le nom de fractures par insuffisance osseuse) de l'extrémité proximale de la diaphyse fémorale ont été rapportées chez des patientes traitées au long cours par acide alendronique (dans la majorité des cas, le délai d'apparition a varié de 18 mois à 10 ans). Des fractures sont survenues après un traumatisme minime ou sans traumatisme et quelques patientes ont souffert de douleurs aux cuisses souvent associées à des images caractéristiques de fractures de stress, des semaines voire des mois avant qu'une fracture fémorale complète ne survienne. Les fractures ont souvent été bilatérales, et le fémur controlatéral doit donc être examiné chez les patientes traitées par bisphosphonate et ayant souffert d'une fracture de la diaphyse fémorale. Des consolidations de mauvaise qualité de ces fractures ont aussi été rapportées. Chez les patientes ayant des fractures de stress, l'arrêt du traitement par bisphosphonate doit être envisagé en fonction de l'évaluation de la patiente basée sur le rapport bénéfice/risque individuel.</p>	<p>Le fait d'assurer un apport adéquat en calcium et en vitamine D est donc particulièrement important chez les patientes recevant des corticoïdes.</p> <p>Fractures atypiques du fémur</p> <p>Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patientes traitées 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 certaines patientes 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 patientes traitées par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire.</p> <p>Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. L'arrêt du traitement par bisphosphonates chez les patientes chez lesquelles une fracture fémorale atypique est suspectée, doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour la patiente.</p> <p>Durant le traitement par bisphosphonates, les patientes doivent être informées que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne doit être rapportée et toutes les patientes présentant de tels symptômes devront être examinées pour rechercher une fracture fémorale atypique.</p>
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>	<p>[...]</p> <p>[...]</p>	<p>[...]</p> <p>En raison de l'irritation gastro-intestinale associée à la prise d'AINS, la prudence est de règle en cas de prise concomitante d'alendronate.[...]</p>
<p>4.6 Grossesse et allaitement</p>	<p>Utilisation pendant la grossesse</p> <p>Il n'existe pas de données adéquates sur l'administration de l'alendronate chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets directement néfastes sur la grossesse, le développement embryo-fœtal, ou le développement post-natal. L'alendronate administré au cours de la grossesse chez le rat a provoqué une dystocie liée à une hypocalcémie (voir rubrique 5.3). En raison de son indication, l'emploi de l'alendronate ne doit pas être envisagé pendant la grossesse.</p> <p>Utilisation pendant l'allaitement</p>	<p>Grossesse</p> <p>L'alendronate ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Il n'existe pas de données adéquates sur l'administration de l'alendronate chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets directement néfastes sur la grossesse, le développement embryo-fœtal, ou le développement post-natal. L'alendronate administré au cours de la grossesse chez le rat a provoqué une dystocie liée à une hypocalcémie (voir rubrique 5.3).</p> <p>Allaitement</p>

Rubrique du RCP	RCP du 17 septembre 2009	RCP du 13 juillet 2013																																																																																																																	
	Il n'y a pas de données sur le passage de l'alendronate dans le lait maternel. En raison de son indication, l'emploi de l'alendronate ne doit pas être envisagé chez la femme qui allaite.	Il n'y a pas de données sur le passage de l'alendronate dans le lait maternel. En raison de son indication, l'emploi de l'alendronate ne doit pas être envisagé chez la femme qui allaite.																																																																																																																	
4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.	Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, certains effets indésirables rapportés avec FOSAMAX peuvent modifier l'aptitude de certaines patientes à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les réponses individuelles à FOSAMAX peuvent varier (voir rubrique 4.8).																																																																																																																	
4.8 Effets indésirables	<p>Dans une étude clinique d'une durée d'1 an chez des femmes ménopausées ayant une ostéoporose, les profils globaux de sécurité d'emploi avec FOSAMAX 70 mg (n=519) et l'alendronate 10 mg/jour (n=370) ont été similaires.</p> <p>Dans deux études cliniques d'une durée de 3 ans chez des femmes ménopausées (alendronate 10 mg : n=196, placebo : n=397) avec un protocole pratiquement identique, les profils globaux de sécurité d'emploi avec l'alendronate 10 mg/jour et un placebo ont été similaires.</p> <p>Les événements indésirables rapportés par les investigateurs comme possiblement, probablement ou définitivement liés au médicament sont présentés ci-dessous s'ils sont survenus chez ≥ 1% des patientes traitées dans l'un ou l'autre des groupes thérapeutiques de l'étude d'1 an, ou chez ≥ 1% des patientes traitées par l'alendronate 10 mg/jour avec une incidence supérieure à celle des patientes sous placebo dans les études de 3 ans :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Etude sur 1 an</th> <th colspan="2">Etude sur 3 ans</th> </tr> <tr> <th>FOSAMAX 70 mg (n = 519) %</th> <th>alendronate 10 mg/jour (n = 370) %</th> <th>alendronate 10 mg/jour (n = 196) %</th> <th>Placebo (n=397) %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gastro-intestinaux :</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>douleurs abdominales</td> <td>3,7</td> <td>3,0</td> <td>6,6</td> <td>4,8</td> </tr> <tr> <td>dyspepsie</td> <td>2,7</td> <td>2,2</td> <td>3,6</td> <td>3,5</td> </tr> <tr> <td>réurgitation acide</td> <td>1,9</td> <td>2,4</td> <td>2,0</td> <td>4,3</td> </tr> <tr> <td>nausées</td> <td>1,9</td> <td>2,4</td> <td>3,6</td> <td>4,0</td> </tr> <tr> <td>ballonnement abdominal</td> <td>1,0</td> <td>1,4</td> <td>1,0</td> <td>0,8</td> </tr> <tr> <td>constipation</td> <td>0,8</td> <td>1,6</td> <td>3,1</td> <td>1,8</td> </tr> <tr> <td>diarrhée</td> <td>0,6</td> <td>0,5</td> <td>3,1</td> <td>1,8</td> </tr> <tr> <td>dysphagie</td> <td>0,4</td> <td>0,5</td> <td>1,0</td> <td>0,0</td> </tr> <tr> <td>flatulence</td> <td>0,4</td> <td>1,6</td> <td>2,6</td> <td>0,5</td> </tr> </tbody> </table>		Etude sur 1 an		Etude sur 3 ans		FOSAMAX 70 mg (n = 519) %	alendronate 10 mg/jour (n = 370) %	alendronate 10 mg/jour (n = 196) %	Placebo (n=397) %	Gastro-intestinaux :					douleurs abdominales	3,7	3,0	6,6	4,8	dyspepsie	2,7	2,2	3,6	3,5	réurgitation acide	1,9	2,4	2,0	4,3	nausées	1,9	2,4	3,6	4,0	ballonnement abdominal	1,0	1,4	1,0	0,8	constipation	0,8	1,6	3,1	1,8	diarrhée	0,6	0,5	3,1	1,8	dysphagie	0,4	0,5	1,0	0,0	flatulence	0,4	1,6	2,6	0,5	<p>Dans une étude clinique d'une durée d'1 an chez des femmes ménopausées ayant une ostéoporose, les profils globaux de sécurité d'emploi avec FOSAMAX 70 mg (n = 519) et l'alendronate 10 mg/jour (n = 370) ont été similaires.</p> <p>Dans deux études cliniques d'une durée de 3 ans chez des femmes ménopausées (alendronate 10 mg : n = 196, placebo : n = 397) avec un protocole pratiquement identique, les profils globaux de sécurité d'emploi avec l'alendronate 10 mg/jour et un placebo ont été similaires.</p> <p>Les événements indésirables rapportés par les investigateurs comme possiblement, probablement ou définitivement liés au médicament sont présentés ci-dessous s'ils sont survenus chez ≥ 1% des patientes traitées dans l'un ou l'autre des groupes thérapeutiques de l'étude d'1 an, ou chez ≥ 1% des patientes traitées par l'alendronate 10 mg/jour avec une incidence supérieure à celle des patientes sous placebo dans les études de 3 ans :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Et de sur 1 an</th> <th colspan="2">Etude sur 3 ans</th> </tr> <tr> <th>FOSAMAX 70 g (n = 519) %</th> <th>alendronate 10 mg/ jour n = 370) %</th> <th>alendronate 10 mg/jour (n = 196) %</th> <th>Placebo (n=397) %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gastro-intestinaux :</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>douleur s abdominales</td> <td>3,7</td> <td>3,0</td> <td>6, 6</td> <td>4, 8</td> </tr> <tr> <td>dyspepsie</td> <td>2,7</td> <td>2,2</td> <td>3,6</td> <td>3,5</td> </tr> <tr> <td>réurgitation acide</td> <td>1,9</td> <td>2,4</td> <td>2,0</td> <td>4,3</td> </tr> <tr> <td>nausées</td> <td>1,9</td> <td>2,4</td> <td>3,6</td> <td>4,0</td> </tr> <tr> <td>ballonnement abdominal</td> <td>1,0</td> <td>1,4</td> <td>1,0</td> <td>0,8</td> </tr> <tr> <td>constipation</td> <td>0,8</td> <td>1,6</td> <td>3,1</td> <td>1,8</td> </tr> <tr> <td>diarrhée</td> <td>0,6</td> <td>0,5</td> <td>3,1</td> <td>1,8</td> </tr> <tr> <td>dysphagie</td> <td>0,4</td> <td>0,5</td> <td>1,0</td> <td>0,0</td> </tr> </tbody> </table>		Et de sur 1 an		Etude sur 3 ans		FOSAMAX 70 g (n = 519) %	alendronate 10 mg/ jour n = 370) %	alendronate 10 mg/jour (n = 196) %	Placebo (n=397) %	Gastro-intestinaux :					douleur s abdominales	3,7	3,0	6, 6	4, 8	dyspepsie	2,7	2,2	3,6	3,5	réurgitation acide	1,9	2,4	2,0	4,3	nausées	1,9	2,4	3,6	4,0	ballonnement abdominal	1,0	1,4	1,0	0,8	constipation	0,8	1,6	3,1	1,8	diarrhée	0,6	0,5	3,1	1,8	dysphagie	0,4	0,5	1,0	0,0
	Etude sur 1 an		Etude sur 3 ans																																																																																																																
	FOSAMAX 70 mg (n = 519) %	alendronate 10 mg/jour (n = 370) %	alendronate 10 mg/jour (n = 196) %	Placebo (n=397) %																																																																																																															
Gastro-intestinaux :																																																																																																																			
douleurs abdominales	3,7	3,0	6,6	4,8																																																																																																															
dyspepsie	2,7	2,2	3,6	3,5																																																																																																															
réurgitation acide	1,9	2,4	2,0	4,3																																																																																																															
nausées	1,9	2,4	3,6	4,0																																																																																																															
ballonnement abdominal	1,0	1,4	1,0	0,8																																																																																																															
constipation	0,8	1,6	3,1	1,8																																																																																																															
diarrhée	0,6	0,5	3,1	1,8																																																																																																															
dysphagie	0,4	0,5	1,0	0,0																																																																																																															
flatulence	0,4	1,6	2,6	0,5																																																																																																															
	Et de sur 1 an		Etude sur 3 ans																																																																																																																
	FOSAMAX 70 g (n = 519) %	alendronate 10 mg/ jour n = 370) %	alendronate 10 mg/jour (n = 196) %	Placebo (n=397) %																																																																																																															
Gastro-intestinaux :																																																																																																																			
douleur s abdominales	3,7	3,0	6, 6	4, 8																																																																																																															
dyspepsie	2,7	2,2	3,6	3,5																																																																																																															
réurgitation acide	1,9	2,4	2,0	4,3																																																																																																															
nausées	1,9	2,4	3,6	4,0																																																																																																															
ballonnement abdominal	1,0	1,4	1,0	0,8																																																																																																															
constipation	0,8	1,6	3,1	1,8																																																																																																															
diarrhée	0,6	0,5	3,1	1,8																																																																																																															
dysphagie	0,4	0,5	1,0	0,0																																																																																																															

Rubrique du RCP	RCP du 17 septembre 2009					RCP du 13 juillet 2013				
	gastrite	0,2	1,1	0,5	1,3	flatulence	0,4	1,6	2,6	0,5
	ulcère gastrique	0,0	1,1	0,0	0,0	gastrite	0,2	1,1	0,5	1,3
	ulcère œsophagien	0,0	0,0	1,5	0,0	ulcère gastrique	0,0	1,1	0,0	0,0
	Musculo-squelettiques					ulcère œsophagien	0,0	0,0	1,5	0,0
	douleurs ostéoarticulaires ou musculaires	2,9	3,2	4,1	2,5	Musculo-squelettiques				
	crampes musculaires	0,2	1,1	0,0	1,0	douleurs ostéoarticulaires ou musculaires	2,9	3,2	4,1	2,5
	Neurologiques :					crampes musculaires	0,2	1,1	0,0	1,0
	céphalées	0,4	0,3	2,6	1,5	Neurologiques :				
						céphalées	0,4	0,3	2,6	1,5
	Les événements indésirables suivants ont également été rapportés au cours des études cliniques et/ou depuis la commercialisation :					Les événements indésirables suivants ont également été rapportés au cours des études cliniques et/ou depuis la commercialisation :				
	Fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rares ($\leq 1/10\ 000$) incluant les cas isolés.					[Très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rares ($\leq 1/10\ 000$ incluant les cas isolés)].				
	<u>Affections du système immunitaire :</u> Rare : réactions d'hypersensibilité dont urticaire et angio-œdème.					<u>Affections du système immunitaire :</u> Rare : réactions d'hypersensibilité dont urticaire et angio-œdème.				
	<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</u> Rare : hypocalcémie symptomatique, en général sur un terrain prédisposé (voir rubrique 4.4).					<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</u> Rare : hypocalcémie symptomatique, en général sur un terrain prédisposé [§] .				
	<u>Affections du système nerveux :</u> Fréquent : céphalées.					<u>Affections du système nerveux :</u> Fréquent : céphalées, étourdissements [†] . Peu fréquent : dysgueusie [†] .				
	<u>Affections oculaires :</u> Rare : uvéite, sclérite, épisclérite.					<u>Affections oculaires :</u> Peu fréquent : inflammation de l'œil (uvéite, sclérite, épisclérite).				
	<u>Affections gastro-intestinales :</u> Fréquent : douleurs abdominales, dyspepsie, constipation, diarrhée, flatulence, ulcère œsophagien*, dysphagie*, ballonnement abdominal, régurgitation acide.					<u>Affections de l'oreille et du labyrinthe :</u> Fréquent : vertige [†] .				
	Peu fréquent : nausée, vomissements, gastrite, œsophagite*, érosions œsophagiennes*, méléna.					<u>Affections gastro-intestinales :</u> Fréquent : douleurs abdominales, dyspepsie, constipation, diarrhée, flatulence, ulcère œsophagien*, dysphagie*, ballonnement abdominal, régurgitation acide. Peu fréquent : nausée, vomissements,				

Rubrique du RCP	RCP du 17 septembre 2009	RCP du 13 juillet 2013	
	<p>Rare : sténose œsophagienne*, ulcérations oropharyngées*, PUS (perforation, ulcères, saignement) de la partie haute du tractus gastro-intestinal (voir rubrique 4.4).</p> <p>*(Voir rubriques 4.2 et 4.4).</p> <p><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</u></p> <p>Peu fréquent : rash, prurit, érythème. Rare : rash avec photosensibilité. Très rare et cas isolés : cas isolés de réactions cutanées sévères, y compris Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique.</p> <p><u>Affections musculo-squelettiques, systémiques et des os :</u></p> <p>Fréquent : douleurs ostéoarticulaires ou musculaires. Rare : des cas d'ostéonécroses de la mâchoire ont été rapportés chez des patients traités par bisphosphonates. La majorité de ces cas concerne des patients cancéreux, mais certains d'entre eux ont également été rapportés chez des patients traités pour ostéoporose. L'ostéonécrose de la mâchoire est généralement associée à une extraction dentaire et/ou une infection locale (y compris une ostéomyélite). Un cancer, une chimiothérapie, une radiothérapie, des corticoïdes et une mauvaise hygiène buccodentaire sont aussi considérés comme des facteurs de risque ; douleurs ostéoarticulaires ou musculaires sévères (voir rubrique 4.4).</p> <p><u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</u></p> <p>Rare : symptômes transitoires de type réaction aiguë (myalgies, malaise et rarement fièvre), généralement observés en début de traitement.</p>		<p>gastrite, œsophagite*, érosions œsophagiennes*, méléna[†].</p> <p>Rare : sténose œsophagienne*, ulcérations oropharyngées*, PUS (perforation, ulcères, saignement) de la partie haute du tractus gastro-intestinal[§].</p>
		Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	<p>Fréquent : alopecie[†], prurit[†]. Peu fréquent : rash, érythème. Rare : rash avec photosensibilité, réactions cutanées sévères, y compris syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique[†].</p>
		Affections musculo-squelettiques, systémiques et des os :	<p>Très fréquent : douleurs ostéoarticulaires ou musculaires parfois sévères^{†§}. Fréquent : gonflement des articulations[†]. Rare : ostéonécroses de la mâchoire^{†§}, fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effet de classe des bisphosphonates).</p>
		Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	<p>Fréquent : asthénie[†], œdème périphérique[†]. Peu fréquent : symptômes transitoires de type réaction aiguë (myalgies, malaise et rarement fièvre), généralement observés en début de traitement[†].</p>

[§] Voir rubrique 4.4

[†]La fréquence était similaire lors des études cliniques entre le groupe

Rubrique du RCP	RCP du 17 septembre 2009	RCP du 13 juillet 2013
	<p>Depuis la commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés (fréquence inconnue) :</p> <p><u>Affections du système nerveux</u> : étourdissements.</p> <p><u>Affections de l'oreille et du labyrinthe</u> : vertiges.</p> <p><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> : alopécie.</p> <p><u>Affections musculo-squelettiques, systémiques et des os</u> : gonflement des articulations, fractures de stress de l'extrémité proximale de la diaphyse fémorale (voir rubrique 4.4).</p> <p><u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> : asthénie, œdème périphérique.</p> <p><u>Effets biologiques</u> : Au cours des études cliniques, des diminutions asymptomatiques, légères et transitoires de la calcémie et de la phosphorémie ont été respectivement observées chez environ 18 et 10 % des patientes prenant de l'alendronate 10 mg/jour par rapport à environ 12 et 3 % des patientes prenant du placebo. Cependant, les incidences des diminutions de la calcémie à un taux < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) et de la phosphorémie à un taux ≤ à 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) ont été similaires dans les deux groupes de traitement.</p>	<p>médicament et le groupe placebo. *Voir rubriques 4.2 et 4.4 ‡ Cet événement indésirable a été identifié par la pharmacovigilance depuis la commercialisation. La fréquence rare a été estimée d'après des essais cliniques appropriés.</p> <p>Depuis la commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés (fréquence rare) : fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effet de classe des bisphosphonates).</p>
<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p>		<p><u>Effets biologiques</u> Au cours des études cliniques, des diminutions asymptomatiques, légères et transitoires de la calcémie et de la phosphorémie ont été respectivement observées chez environ 18 et 10 % des patientes prenant de l'alendronate 10 mg/jour par rapport à environ 12 et 3 % des patientes prenant du placebo. Cependant, les incidences des diminutions de la calcémie à un taux < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) et de la phosphorémie à un taux ≤ à 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) ont été similaires dans les deux groupes de traitement.</p>