

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 juin 2016

*alendronate, colécalciférol***FOSAVANCE 70 mg/2800 UI, comprimé**

Boîte de 4 (CIP : 369 251-8)

Boîte de 12 (CIP : 370 223-4)

FOSAVANCE 70 mg/ 5600 UI, comprimé

Boîte de 4 (CIP : 382 018-1)

Boîte de 12 (CIP : 382 019-8)

Laboratoire GRUNENTHAL

Code ATC	M05BB03 (bisphosphonates en association)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<u>FOSAVANCE 70 mg/2800 UI, comprimé</u> « Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D. FOSAVANCE réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche. » <u>FOSAVANCE 70 mg/ 5600 UI, comprimé</u> « Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D et <u>ne recevant pas d'apport supplémentaire en vitamine D</u> . FOSAVANCE réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale : 24 août 2005 (procédure centralisée) Rectificatifs de l'AMM en date du 30/05/2012, du 24/10/2015 et du 24/04/2016 concernant les rubriques «4.2 Posologie et mode d'administration », « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emplois », « 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction », « 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement » « 4.8 Effets indésirables » (voir « Annexe »).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2015 M Muscle et squelette M05 Médicaments pour le traitement des troubles osseux M05B Médicaments agissant sur la structure osseuse et sur la minéralisation M05BB Bisphosphonates en association M05BB03 Acide alendronique et colécalciférol

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 16/11/2010.

Dans son dernier avis de renouvellement du 21 juillet 2010, la Commission a considéré que le SMR de FOSAVANCE était important dans les indications de son AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

FOSAVANCE 70 mg/2800 UI, comprimé

« Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D. FOSAVANCE réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche. »

FOSAVANCE 70 mg/ 5600 UI, comprimé

« Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D et ne recevant pas d'apport supplémentaire en vitamine D. FOSAVANCE réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a présenté des nouvelles données cliniques d'efficacité¹ provenant d'une étude randomisée, multicentrique, en ouvert. Cette étude a évalué l'efficacité de l'association fixe acide alendronique 70mg/Vitamine D3 5600 UI par rapport aux traitements de référence chez 515 femmes ménopausées, en insuffisance de vitamine D et à risque de chute. Les résultats ont montré une proportion de patientes ayant un taux sérique de 25(OH)D < 20 ng/ml après 6 mois de traitement significativement plus faible dans le groupe « acide alendronique 70mg/Vitamine D3 5600 UI » que dans le groupe « traitements de référence » (8,6% vs 31% ; p<0,001).

▀ 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 (PSUR couvrant la période du 10/03/2009 au 15/10/2014 et données de tolérance de l'étude de Ralston et al.¹).

▀ Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (rectificatifs du 30/05/2012, du 24/10/2015 et du 24/04/2016). Ces modifications concernent principalement les rubriques :

- « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emplois » : précision des facteurs de risque devant être pris en compte lors de l'évaluation du patient à risque de développer une ostéonécrose de la mâchoire ou une ostéonécrose du conduit auditif, ainsi que des mises en garde au sujet des fractures atypiques du fémur ;
- « 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction » : retrait d'informations concernant l'absence d'interaction médicamenteuse cliniquement significative attendue ;
- « 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement » : ajout de données sur le risque théorique d'altération du fœtus, principalement squelettique, si une femme se retrouve enceinte après un traitement par bisphosphonates ;
- « 4.8 Effets indésirables » : ajout dans la classe « Affections musculo-squelettiques et systémiques » des effets indésirables « gonflement des articulations » et « fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires » ; et ajout dans la classe « Affections de l'oreille et du labyrinthe » de l'effet indésirable « ostéonécrose du conduit auditif externe (effets indésirables de la classe des bisphosphonates) ».

▀ Ces données ne sont pas susceptibles de modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données de l'IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2015), FOSAVANCE a fait l'objet de 421 415 prescriptions. FOSAVANCE a été majoritairement prescrit par des médecins généralistes (87%) dans l'indication du traitement de l'ostéoporose (78% des prescriptions).

¹ Ralston SH, Binkley N, Boonen S et al. FOCUS-D (FOSAVANCE vs. Standard Care-Use and Study of Vitamin D) Trial. Randomized trial of alendronate plus vitamin D3 versus standard care in osteoporotic postmenopausal women with vitamin D insufficiency. *Calcif Tissue Int.* 2011; 88(6):485-494.

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 ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte².

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 21 juillet 2010, la place de FOSAVANCE 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.
- ▶ FOSAVANCE, association fixe d'alendronate et de vitamine D3, est un traitement préventif des fractures ostéoporotiques. L'efficacité de l'alendronate a été démontrée dans la prévention des fractures vertébrales et périphériques y compris celles du col du fémur.
- ▶ La Commission considère que le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités FOSAVANCE, comme celui de l'ensemble des spécialités de la classe des bisphosphonates, 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 FOSAVANCE reste important chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D 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).

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 chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D 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

² Haute Autorité de Santé. Bon usage du médicament – les médicaments de l'ostéoporose. Juin 2014.
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis 3

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 principales modifications du RCP des spécialités FOSAVANCE

RCP publié le 10-11-2009, en vigueur le 21 Juillet 2010	RCP publié le 26/04/2016, en vigueur en mai 2016
<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT FOSAVANCE 70 mg/2800 UI, comprimés</p> <p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Chaque comprimé contient 70 mg d'acide alendronique sous forme d'alendronate monosodique trihydraté et 70 microgrammes (2800 UI) de colécalciférol (vitamine D₃).</p> <p>Excipients : Chaque comprimé contient 62 mg de lactose anhydre et 8 mg de saccharose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p> <p>3. FORME PHARMACEUTIQUE Comprimé. Comprimés en forme de gélule, blancs à blancs crème, portant sur une face l'image d'un os et '710' sur l'autre face.</p> <p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D.</p> <p>FOSAVANCE réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.</p> <p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>La posologie recommandée est de un comprimé de FOSAVANCE une fois par semaine.</p> <p>En raison de la physiopathologie de l'ostéoporose, FOSAVANCE est destiné au traitement à long-terme.</p>	<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT FOSAVANCE 70 mg/2800 UI, comprimés</p> <p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Chaque comprimé contient 70 mg d'acide alendronique sous forme d'alendronate monosodique trihydraté et 70 microgrammes (2800 UI) de colécalciférol (vitamine D3).</p> <p>Excipients à effet notoire : Chaque comprimé contient 62 mg de lactose anhydre et 8 mg de saccharose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p> <p>3. FORME PHARMACEUTIQUE Comprimé. Comprimés en forme de gélule, blancs à blancs crème, portant sur une face l'image d'un os et '710' sur l'autre face.</p> <p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques FOSAVANCE est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque d'insuffisance en vitamine D.</p> <p>FOSAVANCE réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.</p> <p>4.2 Posologie et mode d'administration Posologie La dose recommandée est d'un comprimé de FOSAVANCE une fois par semaine.</p> <p>Les patientes doivent être averties que si elles oublient une dose de FOSAVANCE, elles doivent la prendre le lendemain matin du jour où elles s'en aperçoivent. Elles ne doivent pas prendre deux comprimés le même jour, mais doivent revenir à la prise hebdomadaire du comprimé en se basant sur le jour choisi initialement.</p> <p>En raison de la physiopathologie de l'ostéoporose, FOSAVANCE est destiné au traitement à long terme.</p> <p>La durée optimale du traitement par bisphosphonates pour l'ostéoporose n'a pas été</p>

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.

Les patientes traitées doivent être supplémentées en calcium si leurs apports alimentaires sont insuffisants (voir rubrique 4.4). Un apport supplémentaire en vitamine D ne doit être envisagé qu'après une évaluation individuelle des patientes, prenant en compte tout apport de vitamine D qu'il soit issu des compléments vitaminiques ou alimentaires. L'équivalence entre la prise hebdomadaire de FOSAVANCE (équivalente à 2800 UI de vitamine D3) et d'une dose quotidienne de 400 UI de vitamine D n'a pas été étudiée.

Population âgée :

Les études cliniques n'ont révélé aucune différence liée à l'âge dans les profils d'efficacité et de sécurité d'emploi de l'alendronate. Par conséquent, aucune modification de la dose n'est nécessaire chez les patientes âgées.

Insuffisance rénale :

En raison du manque d'expérience, FOSAVANCE ne doit pas être administré chez les patientes présentant une insuffisance rénale caractérisée par un taux de filtration glomérulaire inférieur à 35 ml/min. Aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez les patientes ayant un taux de filtration glomérulaire supérieur à 35 ml/min.

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de FOSAVANCE chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. FOSAVANCE ne doit pas être administré chez les enfants de moins de 18 ans du fait de l'absence de données.

Mode d'administration

Voie orale.

Pour permettre une absorption adéquate de l'alendronate :

FOSAVANCE doit être pris au moins 30 minutes avant l'absorption des premiers aliments, boissons ou médicaments de la journée (incluant les antiacides, les médicaments contenant du calcium et les vitamines) avec un grand verre d'eau du robinet (**pas** d'eau minérale). Les autres boissons (y compris l'eau minérale), les aliments ou certains médicaments risquent de diminuer l'absorption de l'alendronate (voir rubriques 4.5 **et** 4.8).

Les instructions suivantes doivent être exactement respectées de façon à réduire le risque d'irritation oesophagienne et les effets indésirables associés (voir rubrique 4.4) :

- FOSAVANCE doit être pris strictement après le lever, avec un grand verre d'eau du robinet (minimum 200 ml).
- Les patientes doivent impérativement avaler le comprimé de FOSAVANCE en entier. Les patientes ne doivent ni écraser ni croquer le comprimé ni le laisser se dissoudre dans leur bouche en raison du risque potentiel d'ulcérations oropharyngées.

Pour permettre une absorption adéquate de l'alendronate :

FOSAVANCE doit être pris au moins 30 minutes avant l'absorption des premiers aliments, boissons ou médicaments de la journée (incluant les antiacides, les médicaments contenant du calcium et les vitamines) avec un grand verre d'eau du robinet (**pas** d'eau minérale). Les autres boissons (y compris l'eau minérale), les aliments ou certains médicaments risquent de diminuer l'absorption de l'alendronate (voir rubrique 4.5).

Les instructions suivantes doivent être exactement respectées de façon à réduire le risque d'irritation oesophagienne et les effets indésirables associés (voir rubrique 4.4) :

- FOSAVANCE doit être strictement pris après le lever, avec un grand verre d'eau du robinet (minimum 200 ml).
- Les patientes doivent impérativement avaler le comprimé de FOSAVANCE en entier.

- Les patientes ne doivent ni écraser ni croquer le comprimé ni le laisser se dissoudre dans leur bouche en raison du risque potentiel d'ulcérations oropharyngées.
- Les patientes ne doivent pas s'allonger jusqu'à l'absorption des premiers aliments de la journée **qui devront être pris au moins 30 minutes après la prise du comprimé.**
 - Les patientes ne doivent pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après la prise de FOSAVANCE.
 - FOSAVANCE ne doit pas être pris au coucher ou avant le lever.

Les patientes traitées doivent être supplémentées en calcium si leurs apports alimentaires sont insuffisants (voir rubrique 4.4). Un apport supplémentaire en vitamine D ne doit être envisagé qu'après une évaluation individuelle des patientes, prenant en compte tout apport de vitamine D qu'il soit issu des compléments vitaminiques ou alimentaires. L'équivalence entre la prise hebdomadaire de FOSAVANCE (équivalente à 2800 UI de vitamine D₃) et d'une dose quotidienne de 400 UI de vitamine D n'a pas été étudiée.

Utilisation chez les patientes âgées :

Les études cliniques n'ont révélé aucune différence liée à l'âge dans les profils d'efficacité et de sécurité d'emploi de l'alendronate. Par conséquent, aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patientes âgées.

Utilisation en cas d'insuffisance rénale :

Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire chez les patientes ayant un taux de filtration glomérulaire supérieur à 35 ml/min. En raison d'un manque d'expérience, FOSAVANCE ne doit pas être administré chez les patientes présentant une insuffisance rénale caractérisée par un taux de filtration glomérulaire inférieur à 35 ml/min.

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent :

FOSAVANCE n'a pas été étudié chez l'enfant et l'adolescent et ne doit donc pas leur être administré.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.
- Maladies de l'oesophage et autres facteurs qui retardent le transit oesophagien tels que sténose et achalasie.
- Incapacité de se mettre en position verticale ou de se tenir assis en position verticale pendant au moins 30 minutes.
- Hypocalcémie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Les patientes ne doivent pas s'allonger avant l'absorption des premiers aliments de la journée.
- Les patientes ne doivent pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après la prise de FOSAVANCE.
- FOSAVANCE ne doit pas être pris au coucher ou avant le lever.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients **mentionnés à la rubrique 6.1.**
- Maladies de l'oesophage et autres facteurs qui retardent le transit oesophagien tels que sténose et achalasie.
- Incapacité de se mettre en position verticale ou de se tenir assis en position verticale pendant au moins 30 minutes.
- Hypocalcémie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Alendronate

Evènements indésirables de la partie haute de l'appareil digestif

Alendronate

L'alendronate peut provoquer localement des irritations de la muqueuse oeso-gastro-intestinale haute.

En raison de la possibilité d'une aggravation d'une maladie sous-jacente, l'alendronate doit être prescrit avec prudence chez les patientes ayant une affection gastro-intestinale haute évolutive, telle que dysphagie, maladie oesophagienne, gastrite, duodénite, ulcères ou les patientes ayant des antécédents récents (dans l'année écoulée) d'affection gastro-intestinale majeure, tels que ulcère gastro-duodéal, saignement gastro-intestinal en évolution ou intervention chirurgicale du tube digestif supérieur autre qu'une pyloroplastie (voir rubrique 4.3). Pour les patientes chez lesquelles un oesophage de Barrett a été diagnostiqué, les prescripteurs doivent évaluer les bénéfices et les risques potentiels de l'alendronate au cas par cas.

Des réactions oesophagiennes (parfois sévères et nécessitant l'hospitalisation), telles que des oesophagites, des ulcères oesophagiens et des érosions oesophagiennes, rarement suivies de sténoses oesophagiennes, ont été rapportées chez des patientes traitées avec l'alendronate. Les médecins doivent par conséquent être vigilants quant à l'existence de tout signe ou symptôme indiquant une possible réaction oesophagienne et donner l'instruction aux patientes d'arrêter l'alendronate et de consulter si elles présentent des symptômes d'irritation oesophagienne tels qu'une dysphagie, une odynophagie, une douleur rétrosternale, ou l'apparition ou l'aggravation de brûlures rétrosternales (voir rubrique 4.8).

Le risque d'effets indésirables sévères oesophagiens semble être plus important chez les patientes qui ne suivent pas correctement les instructions sur le mode d'administration de l'alendronate et/ou qui continuent à prendre l'alendronate après avoir eu des symptômes évocateurs d'une irritation oesophagienne. Il est très important que toutes les instructions concernant l'administration d'alendronate soient données à la patiente et soient comprises par elle (voir rubrique 4.2). Les patientes doivent être informées du risque plus élevé d'apparition d'effets indésirables au niveau de l'oesophage, si elles ne suivent pas strictement les instructions d'administration.

Bien qu'aucune augmentation du risque n'ait été observée au cours de larges études cliniques avec l'alendronate, de rares cas d'ulcères gastriques et duodénaux ont été rapportés depuis la commercialisation dont certains cas étaient sévères et s'accompagnaient de complications (voir rubrique 4.8).

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 cancéreux recevant un traitement par des bisphosphonates principalement administrés par voie intraveineuse. Un grand nombre de ces patients recevait aussi une chimiothérapie et une corticothérapie. Une ostéonécrose de la mâchoire a également été rapportée chez des patients traités pour ostéoporose recevant des bisphosphonates par voie orale.

L'alendronate peut provoquer localement des irritations de la muqueuse oeso-gastro-intestinale haute.

En raison de la possibilité d'une aggravation d'une maladie sous-jacente, l'alendronate doit être prescrit avec prudence chez les patientes ayant une affection gastro-intestinale haute évolutive, telle que dysphagie, maladie oesophagienne, gastrite, duodénite, ulcères ou les patientes ayant des antécédents récents (dans l'année écoulée) d'affection gastro-intestinale majeure, tels que ulcère gastro-duodéal, saignement gastro-intestinal en évolution ou intervention chirurgicale du tube digestif supérieur autre qu'une pyloroplastie (voir rubrique 4.3). Pour les patientes chez lesquelles un oesophage de Barrett a été diagnostiqué, les prescripteurs doivent évaluer les bénéfices et les risques potentiels de l'alendronate au cas par cas.

Des réactions oesophagiennes (parfois sévères et nécessitant l'hospitalisation), telles que des oesophagites, des ulcères oesophagiens et des érosions oesophagiennes, rarement suivies de sténoses oesophagiennes, ont été rapportées chez des patientes traitées avec l'alendronate. Les médecins doivent par conséquent être vigilants quant à l'existence de tout signe ou symptôme indiquant une possible réaction oesophagienne et donner l'instruction aux patientes d'arrêter l'alendronate et de consulter si elles présentent des symptômes d'irritation oesophagienne tels qu'une dysphagie, une odynophagie, une douleur rétrosternale, ou l'apparition ou l'aggravation de brûlures rétrosternales (voir rubrique 4.8).

Le risque d'effets indésirables sévères oesophagiens semble être plus important chez les patientes qui ne suivent pas correctement les instructions sur le mode d'administration de l'alendronate et/ou qui continuent à prendre l'alendronate après avoir eu des symptômes évocateurs d'une irritation oesophagienne. Il est très important que toutes les instructions concernant l'administration d'alendronate soient données à la patiente et soient comprises par elle (voir rubrique 4.2). Les patientes doivent être informées du risque plus élevé d'apparition d'effets indésirables au niveau de l'oesophage, si elles ne suivent pas strictement les instructions d'administration.

Bien qu'aucune augmentation du risque n'ait été observée au cours de larges études cliniques avec

l'alendronate, de rares cas d'ulcères gastriques et duodénaux ont été rapportés depuis la commercialisation dont certains cas étaient sévères et s'accompagnaient de complications (voir rubrique 4.8).

Ostéonécrose de la mâchoire

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 cancéreux recevant un traitement par des bisphosphonates principalement administrés par voie intraveineuse. Un grand nombre de ces patients recevait aussi une chimiothérapie et une corticothérapie. Une ostéonécrose de la mâchoire a également été rapportée chez des patients traités pour ostéoporose recevant des bisphosphonates par voie orale.

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, corticothérapie, mauvaise hygiène buccodentaire, maladie parodontale).

Pendant le traitement, ces patients doivent éviter, si possible, les interventions dentaires invasives. La chirurgie dentaire peut aggraver l'état des patients développant une ostéonécrose de la mâchoire pendant un traitement par bisphosphonate. Pour les patients nécessitant une intervention dentaire, il n'y a pas de données disponibles suggérant qu'une interruption du traitement par bisphosphonate réduise le risque d'ostéonécrose de la mâchoire.

Le jugement clinique du médecin traitant doit guider la conduite à tenir pour chaque patient basée sur l'évaluation du rapport bénéfice / risque individuel.

Chez les patientes prenant des bisphosphonates, des douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires ont été rapportées. Depuis la mise sur le marché, ces symptômes ont rarement été graves et/ou handicapants (voir rubrique 4.8). Le délai d'apparition des symptômes se situait entre un jour et plusieurs mois après le début du traitement. Les symptômes de la plupart des patientes ont disparu après l'arrêt du traitement. Chez certaines d'entre elles, une réapparition de ces symptômes a été observée à la reprise du traitement par FOSAVANCE ou par un autre bisphosphonate.

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

Les facteurs de risque suivants doivent être pris en compte lors de l'évaluation du patient à risque de développer une ostéonécrose de la mâchoire :

- la puissance du bisphosphonate (la plus forte étant celle de l'acide zolédronique), la voie d'administration (voir ci-dessus) et les doses cumulées,
- cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse, tabagisme,
- antécédent de maladie dentaire, mauvaise hygiène bucco-dentaire, maladie parodontale, interventions dentaires invasives et appareils dentaires mal ajustés.

Un examen dentaire avec des soins dentaires préventifs appropriés doit être envisagé avant un traitement oral par bisphosphonates chez les patients ayant une dentition en mauvais état.

Pendant le traitement, ces patients doivent éviter, si possible, les interventions dentaires invasives. La chirurgie dentaire peut aggraver l'état des patients développant une ostéonécrose de la mâchoire pendant un traitement par bisphosphonate. Pour les patients nécessitant une intervention dentaire, il n'y a pas de données disponibles suggérant qu'une interruption du traitement par bisphosphonate réduise le risque d'ostéonécrose de la mâchoire.

Le jugement clinique du médecin traitant doit guider la conduite à tenir pour chaque patient basée sur l'évaluation du rapport bénéfice / risque individuel.

Durant un traitement par bisphosphonates, chaque patiente doit être incitée à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire, à faire des contrôles dentaires réguliers et à informer de tout symptôme bucco-dentaire tel que mobilité des dents, douleur ou gonflement.

Ostéonécrose du conduit auditif externe

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

Douleurs musculo-squelettiques

Chez les patientes prenant des bisphosphonates, des douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires ont été rapportées. Depuis la mise sur le marché, ces symptômes ont rarement été graves et/ou handicapants (voir rubrique 4.8). Le délai d'apparition des symptômes se situait entre un jour et plusieurs mois après le début du traitement. Les symptômes de la plupart des patientes ont disparu après l'arrêt du traitement. Chez certaines d'entre elles, une réapparition de ces symptômes a été observée à la reprise du traitement par FOSAVANCE ou par un autre bisphosphonate.

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 contro-latéral 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.

Les patientes doivent être averties que si elles oublient une dose de FOSAVANCE, elles doivent la prendre le lendemain matin du jour où elles s'en aperçoivent. Elles ne doivent pas prendre deux comprimés le même jour, mais doivent revenir à la prise hebdomadaire du comprimé en se basant sur le jour choisi initialement.

FOSAVANCE ne doit pas être administré chez les patientes qui présentent une insuffisance rénale caractérisée par un taux de filtration glomérulaire inférieur à 35 ml/min (voir rubrique 4.2).

Les causes d'ostéoporose autres qu'un déficit en estrogènes et l'âge doivent être prises en considération.

L'hypocalcémie doit être corrigée avant de commencer le traitement par FOSAVANCE (voir rubrique 4.3). De même, les autres troubles du métabolisme osseux (tels que les déficits en vitamine D et l'hypoparathyroïdisme) doivent être efficacement corrigés avant de commencer le traitement par FOSAVANCE. La teneur en vitamine D de FOSAVANCE ne convient pas pour la correction d'un déficit en vitamine D. Chez les patientes présentant ces troubles, la calcémie et les symptômes d'hypocalcémie doivent être surveillés lors du traitement par FOSAVANCE.

En raison des effets positifs de l'alendronate sur l'augmentation de 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 de rares cas d'hypocalcémie symptomatique,

Fractures atypiques du fémur

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 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. 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.

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.

Insuffisance rénale

FOSAVANCE ne doit pas être administré chez les patientes qui présentent une insuffisance rénale caractérisée par un taux de filtration glomérulaire inférieur à 35 ml/min (voir rubrique 4.2).

Métabolisme minéral et osseux

Les causes d'ostéoporose autres qu'un déficit en estrogènes et l'âge doivent être prises en considération.

L'hypocalcémie doit être corrigée avant de commencer le traitement par FOSAVANCE (voir rubrique 4.3). De même, les autres troubles du métabolisme osseux (tels que les déficits en vitamine D et l'hypoparathyroïdisme) doivent être efficacement corrigés avant de commencer le traitement par FOSAVANCE. La teneur en vitamine D de FOSAVANCE ne convient pas pour la correction d'un déficit en vitamine D. Chez les patientes présentant

parfois sévères et souvent survenus chez des patientes ayant des facteurs de risques (par exemple hypoparathyroïdisme, déficit en vitamine D et malabsorption du calcium) (voir rubrique 4.8).

Colécalciférol

La vitamine D₃ peut accentuer l'importance d'une hypercalcémie et/ou d'une hypercalciurie quand elle est administrée à des patientes atteintes de maladies associées à une surproduction de calcitriol non contrôlée (ex : leucémie, lymphome, sarcoïdose). La calcémie et la calciurie doivent être surveillées chez ces patientes. Les patientes atteintes d'un syndrome de malabsorption sont susceptibles de ne pas assimiler correctement la vitamine D₃.

Excipients

Ce médicament contient du lactose et du saccharose. Les patientes présentant un problème héréditaire rare d'intolérance au fructose ou au galactose, une galactosémie congénitale, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou une insuffisance en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Alendronate

En cas d'administration concomitante, il est probable que les aliments et les boissons (y compris l'eau minérale), les médicaments contenant du calcium, les antiacides, ainsi que d'autres médicaments administrés par voie orale interfèrent avec l'absorption d'alendronate. Par conséquent, les patientes doivent attendre au moins 30 minutes après la prise de l'alendronate avant de prendre tout autre médicament par voie orale (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Aucune autre interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue. Au cours des études cliniques, un certain nombre de patientes ont reçu des estrogènes (par voie vaginale, cutanée, ou orale) alors qu'elles étaient traitées par l'alendronate. Aucun effet indésirable lié à cette association n'a été observé.

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.

Bien qu'aucune étude d'interaction spécifique n'ait été réalisée, l'alendronate a été administré de façon concomitante dans des études cliniques avec une gamme étendue de médicaments couramment utilisés sans observation d'interaction cliniquement significative.

Colécalciférol

L'olestra, les huiles minérales, l'orlistat et les chélateurs de l'acide biliaire (ex : cholestyramine, colestipol) peuvent diminuer l'absorption de la vitamine D. Les anticonvulsivants, la cimétidine et les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter le

ces troubles, la calcémie et les symptômes d'hypocalcémie doivent être surveillés lors du traitement par FOSAVANCE.

En raison des effets positifs de l'alendronate sur l'augmentation de 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 de rares cas d'hypocalcémie symptomatique, parfois sévères et souvent survenus chez des patientes ayant des facteurs de risques (par exemple hypoparathyroïdisme, déficit en vitamine D et malabsorption du calcium) (voir rubrique 4.8).

Colécalciférol

La vitamine D₃ peut accentuer l'importance d'une hypercalcémie et/ou d'une hypercalciurie quand

elle est administrée à des patientes atteintes de maladies associées à une surproduction de calcitriol non contrôlée (ex : leucémie, lymphome, sarcoïdose). La calcémie et la calciurie doivent être surveillées chez ces patientes.

Les patientes atteintes d'un syndrome de malabsorption sont susceptibles de ne pas assimiler correctement la vitamine D₃.

Excipients

Ce médicament contient du lactose et du saccharose. Les patientes présentant un problème héréditaire rare d'intolérance au fructose ou au galactose, une galactosémie congénitale, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou une insuffisance en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Alendronate

En cas d'administration concomitante, il est probable que les aliments et les boissons (y compris l'eau minérale), les médicaments contenant du calcium, les antiacides, ainsi que d'autres médicaments administrés par voie orale interfèrent avec l'absorption d'alendronate. Par conséquent, les patientes doivent attendre au moins 30 minutes après la prise de l'alendronate avant de prendre tout autre médicament par voie orale (voir rubriques 4.2 et 5.2).

En raison de l'irritation gastro-intestinale associée à la prise d'Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS), la prudence est de règle en cas de prise concomitante d'alendronate

catabolisme de la vitamine D. Un apport supplémentaire en vitamine D ne doit être envisagé qu'après une évaluation individuelle des patientes.

4.6 Grossesse et allaitement

FOSAVANCE est seulement indiqué chez les femmes ménopausées et par conséquent ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes ou allaitantes.

Il n'existe pas de données adéquates sur l'administration de FOSAVANCE chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal avec l'alendronate n'indiquent pas d'effets directement néfastes sur la grossesse, le développement embryo-foetal 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). Des études menées chez l'animal avec de fortes doses de vitamine D ont montré une hypercalcémie et une toxicité sur la fonction de reproduction (voir rubrique 5.3).

Il n'y a pas de données sur le passage de l'alendronate dans le lait maternel. Le colécalciférol et certains de ses métabolites actifs passent dans le lait maternel.

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

Aucune étude concernant les effets sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines n'a été menée.

Cependant, certains effets indésirables rapportés avec FOSAVANCE peuvent modifier

Colécalciférol

L'olestra, les huiles minérales, l'orlistat et les chélateurs de l'acide biliaire (ex : cholestyramine, colestipol) peuvent diminuer l'absorption de la vitamine D. Les anticonvulsivants, la cimétidine et les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter le catabolisme de la vitamine D. Un apport supplémentaire en vitamine D ne doit être envisagé qu'après une évaluation individuelle des patientes.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

FOSAVANCE est seulement indiqué chez les femmes ménopausées et par conséquent ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes ou allaitantes.

Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates sur l'administration de FOSAVANCE chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal avec l'alendronate n'indiquent pas d'effets directement néfastes sur la grossesse, le développement embryo-foetal 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). Des études menées chez l'animal avec de fortes doses de vitamine D ont montré une hypercalcémie et une toxicité sur la fonction de reproduction (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Il n'y a pas de données sur le passage de l'alendronate dans le lait maternel. Le colécalciférol et certains de ses métabolites actifs passent dans le lait maternel.

Fécondité

Les bisphosphonates sont incorporés dans la matrice osseuse, d'où ils sont libérés progressivement pendant plusieurs années. Le taux de bisphosphonates incorporé dans l'os adulte, et de là, le taux disponible pour passer dans la circulation systémique est directement lié à la dose et à la durée d'utilisation des bisphosphonates (voir rubrique 5.2). Il n'y a aucune donnée chez l'Homme sur le risque foetal. Cependant, il y a un risque théorique d'altération du foetus, principalement squelettique, si une femme se retrouve enceinte après un traitement par bisphosphonates. L'impact sur ce risque de variables telles que la durée entre l'arrêt du traitement et la conception, le bisphosphonate utilisé et la voie d'administration (intraveineuse versus orale) n'a pas été étudié.

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

FOSAVANCE n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Certains effets indésirables rapportés avec FOSAVANCE (par exemple vision trouble, étourdissement et douleurs sévères osseuses, musculaires ou articulaires [voir rubrique 4.8]) peuvent modifier l'aptitude de certaines patientes à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

l'aptitude de certaines patientes à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.
Les réponses individuelles à FOSAVANCE peuvent varier (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des études cliniques et/ou depuis la commercialisation de l'alendronate.

Il n'y a pas eu d'effet indésirable supplémentaire observé avec FOSAVANCE.

[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.
Affections oculaires :	sclérite.
Affections gastro-intestinales :	Fréquent : douleurs abdominales, dyspepsie, constipation, diarrhée, flatulence, ulcère oesophagien*, dysphagie*, ballonnement abdominal, régurgitation acide. Peu fréquent : nausées, vomissements, gastrite, oesophagite*, érosions oesophagiennes*, méléna. Rare : sténose oesophagienne*, ulcération oropharyngée*, PUS (perforation, ulcères, saignement) de la partie haute du tractus gastro-intestinal (voir rubrique 4.4). *Voir rubriques 4.2 et 4.4.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	Peu fréquent : rash, prurit, érythème. Rare : rash avec photosensibilité. Très rare : réactions cutanées sévères, y compris syndrome de Stevens Johnson et nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell).

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés concernent la partie haute de l'appareil digestif, incluant douleur abdominale, dyspepsie, ulcère de l'oesophage, dysphagie, distension abdominale et régurgitation acide (> 1 %).

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des études cliniques et/ou depuis la commercialisation de l'alendronate.

Il n'y a pas eu d'effet indésirable supplémentaire observé avec l'association acide alendronique et colécalciférol.

Les fréquences sont définies ainsi : 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 immunitaire :	Rare : réactions d'hypersensibilité dont urticaire et angio-œdème.
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	Rare : hypocalcémie symptomatique, souvent associée à des facteurs de risque ^S .
Affections du système nerveux :	Fréquent : céphalées, étourdissement ^T . Peu fréquent : dysgueusie ^T .
Affections oculaires :	Peu fréquent : inflammation de l'œil (uvéïte, sclérite ou épisclérite).
Affections de l'oreille et du labyrinthe :	Fréquent : vertige ^T . Très rare : ostéonécrose du conduit auditif externe (effets indésirables de la classe des bisphosphonates)

Affections musculo-squelettiques et systémiques :	<i>Fréquent</i> : douleurs de l'appareil locomoteur (os, muscle et articulations). <i>Rare</i> : douleurs de l'appareil locomoteur (os, muscle et articulations) sévères (voir rubrique 4.4).
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	<i>Rare</i> : hypocalcémie symptomatique, souvent associée à des facteurs de risques (voir rubrique 4.4).
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	<i>Rare</i> : symptômes transitoires de type réaction aiguë (myalgies, malaise et rarement fièvre), généralement observés en début de traitement.
Affections du système immunitaire :	<i>Rare</i> : réactions d'hypersensibilité dont urticaire et angio-oedème.

Depuis la commercialisation les effets indésirables suivants ont été rapportés (fréquence non connue) :

Affections du système nerveux :	étourdissement, dysgueusie.
Affections de l'oreille et du labyrinthe :	vertige.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	alopécie.
Affections musculo-squelettiques, systémiques et des os :	des cas d'ostéonécrose 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, une corticothérapie et une mauvaise hygiène bucco-dentaire sont aussi considérés comme des facteurs de risque (voir rubrique 4.4) ; gonflement des articulations ; fractures de stress de l'extrémité proximale de la diaphyse fémorale (voir rubrique 4.4).

Affections gastro-intestinales :	<i>Fréquent</i> : douleurs abdominales, dyspepsie, constipation, diarrhée, flatulence, ulcère œsophagien*, dysphagie*, ballonnement abdominal, régurgitation acide. <i>Peu fréquent</i> : nausées, vomissements, gastrite, œsophagite*, érosions œsophagiennes*, méléna [†] . <i>Rare</i> : sténose œsophagienne*, ulcération oropharyngée*, PUS (perforation, ulcères, saignement) de la partie haute du tractus gastro-intestinal [§] .
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	<i>Fréquent</i> : alopécie [†] , prurit [†] . <i>Peu fréquent</i> : rash, érythème. <i>Rare</i> : rash avec photosensibilité, réactions cutanées sévères, y compris syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique [†] (syndrome de Lyell).
Affections musculo-squelettiques et systémiques :	<i>Très fréquent</i> : douleurs de l'appareil locomoteur (os, muscle ou articulations) parfois sévères ^{†§} . <i>Fréquent</i> : gonflement des articulations [†] . <i>Rare</i> : ostéonécrose de la mâchoire ^{†§} , fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effets indésirables de classe des bisphosphonates) [⊥] .
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	<i>Fréquent</i> : asthénie [†] , œdème périphérique [†] . <i>Peu fréquent</i> : symptômes transitoires de type réaction aiguë (myalgies, malaise et rarement fièvre), généralement observés en début de traitement [†] .

[§] Voir rubrique 4.4.

[†] La fréquence était similaire lors des études cliniques entre le groupe médicament et le groupe placebo.

A. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :**

asthénie, oedème périphérique.

Résultats des tests biologiques

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.

4.9 Surdosage

Alendronate

Une hypocalcémie, une hypophosphorémie et des effets indésirables de la partie haute du tractus

gastro-intestinal, tels que mauvaise digestion, brûlures d'estomac, oesophagite, gastrite, ou ulcère, peuvent se produire en cas de surdosage par voie orale.

On ne dispose pas de données spécifiques sur la conduite à tenir en cas de surdosage par

l'alendronate. En cas de surdosage par FOSAVANCE, du lait ou des antiacides seront administrés afin

de chélater l'alendronate. Pour éviter le risque d'irritation oesophagienne, il faut éviter d'induire des vomissements et la patiente doit rester en position verticale.

Colécalciférol

Chez des adultes, généralement sains, une dose de vitamine D inférieure à 10 000 UI par jour, au long cours, ne s'est pas révélée toxique. Dans une étude clinique, chez des adultes sains, une dose

journalière de 4 000 UI de vitamine D3 pendant 5 mois n'a pas entraîné d'hypercalcémie ou

d'hypercalciurie.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Bisphosphonates, associations, code ATC : M05B B03.

FOSAVANCE est un comprimé associant deux substances actives : l'alendronate monosodique trihydraté et le colécalciférol (vitamine D₃).

* 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.

‡ Identifié depuis la commercialisation.

4.9 Surdosage

Alendronate

Une hypocalcémie, une hypophosphorémie et des effets indésirables de la partie haute du tractus

gastro-intestinal, tels que mauvaise digestion, brûlures d'estomac, oesophagite, gastrite, ou ulcère, peuvent se produire en cas de surdosage par voie orale.

On ne dispose pas de données spécifiques sur la conduite à tenir en cas de surdosage par l'alendronate. En cas de surdosage par FOSAVANCE, du lait ou des antiacides seront administrés afin de chélater l'alendronate. Pour éviter le risque d'irritation oesophagienne, il faut éviter d'induire des vomissements et la patiente doit rester en position verticale.

Colécalciférol

Chez des adultes, généralement sains, une dose de vitamine D inférieure à 10 000 UI par jour, au long cours, ne s'est pas révélée toxique. Dans une étude clinique, chez des adultes sains, une dose

journalière de 4 000 UI de vitamine D3 pendant 5 mois n'a pas entraîné d'hypercalcémie ou d'hypercalciurie.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : **Médicaments pour le traitement des maladies osseuses,**

Bisphosphonates, associations, code ATC : M05B B03

FOSAVANCE est un comprimé associant deux substances actives : l'alendronate monosodique

trihydraté et le colécalciférol (vitamine D3).

Alendronate

L'alendronate monosodique est un bisphosphonate qui inhibe la résorption osseuse par les ostéoclastes sans effet direct sur la formation de l'os. Les études précliniques ont montré une localisation préférentielle de l'alendronate aux sites actifs de résorption.

L'activité des ostéoclastes est inhibée, mais ni leur recrutement ni leur fixation ne sont affectés. Pendant le traitement par l'alendronate, la qualité de l'os formé est normale.

Colécalciférol (vitamine D3)

Alendronate

L'alendronate monosodique est un bisphosphonate qui inhibe la résorption osseuse par les ostéoclastes sans effet direct sur la formation de l'os. Les études précliniques ont montré une localisation préférentielle de l'alendronate aux sites actifs de résorption. L'activité des ostéoclastes est inhibée, mais ni leur recrutement ni leur fixation ne sont affectés. Pendant le traitement par l'alendronate, la qualité de l'os formé est normale.

Colécalciférol (vitamine D₃)

La vitamine D₃ est produite par la peau par transformation du 7-déhydrocholestérol en vitamine D₃ sous l'action de la lumière ultraviolette. En l'absence d'exposition suffisante à la lumière du soleil, la vitamine D₃ est un nutriment alimentaire indispensable. La vitamine D₃ est transformée en 25-hydroxyvitamine D₃ dans le foie, et y est conservée jusqu'à utilisation. La transformation dans le rein en hormone active de mobilisation du calcium, la 1,25-dihydroxyvitamine D₃ (calcitriol) est étroitement régulée. L'action principale de la 1,25-dihydroxyvitamine D₃ est d'accroître l'absorption intestinale du calcium et du phosphate ainsi que d'équilibrer le bilan phospho-calcique, la formation et la résorption osseuse.

La vitamine D₃ est nécessaire à la formation de l'os. L'insuffisance en vitamine D apparaît quand l'exposition solaire et l'apport alimentaire sont tous les deux insuffisants. L'insuffisance est associée à une balance calcique négative, une perte osseuse et un risque accru de fracture osseuse. Dans les cas sévères, le déficit entraîne un hyperparathyroïdisme secondaire, une hypophosphorémie, une faiblesse musculaire proximale et une ostéomalacie, un risque accru de chutes et de fractures chez les individus ostéoporotiques. Un apport supplémentaire en vitamine D réduit ces risques et leurs conséquences.

L'ostéoporose est définie par une densité minérale osseuse (DMO) au rachis ou au col du fémur à 2,5 écarts types en dessous de la valeur moyenne d'une population normale jeune ou par un antécédent de fracture de fragilité osseuse, indépendamment de la DMO.

Etudes FOSAVANCE

L'effet de FOSAVANCE (70 mg d'alendronate/2800 UI de vitamine D₃) sur le taux en vitamine D a été démontré lors d'une étude internationale de 15 semaines, chez 682 femmes ayant une ostéoporose post ménopausique (25- hydroxyvitamine D sérique à l'inclusion : moyenne, 56 nmol/l soit 22,3 ng/ml ; intervalle, 22,5-225 nmol/l soit 9-90 ng/ml). Les patientes ont reçu une fois par semaine soit FOSAVANCE, au dosage le plus faible (70 mg/2800 UI) (n = 350), soit FOSAMAX 70 mg (alendronate) (n = 332) ; des apports complémentaires en vitamine D étaient interdits. Après 15 semaines de traitement, les taux moyens sériques de 25-hydroxyvitamine D étaient significativement plus élevés (26 %) dans le groupe FOSAVANCE (70 mg/2800 UI) (56 nmol/l soit 23 ng/ml) que dans le groupe alendronate seul (46 nmol/l soit 18,2 ng/ml). Le pourcentage de patientes avec une insuffisance en vitamine D (25-hydroxyvitamine D sérique < 37,5 nmol/l soit < 15 ng/ml) était significativement réduit de 62,5 % avec FOSAVANCE (70 mg/2800 UI) versus alendronate seul (12 % versus 32 %, respectivement) à la semaine

La vitamine D₃ est produite par la peau par transformation du 7-déhydrocholestérol en vitamine D₃ sous l'action de la lumière ultraviolette. En l'absence d'exposition suffisante à la lumière du soleil, la vitamine D₃ est un nutriment alimentaire indispensable. La vitamine D₃ est transformée en 25- hydroxyvitamine D₃ dans le foie, et y est conservée jusqu'à utilisation.

La transformation dans le rein en hormone active de mobilisation du calcium, la 1,25 dihydroxyvitamine D₃ (calcitriol) est étroitement régulée. L'action principale de la 1,25 dihydroxyvitamine D₃ est d'accroître l'absorption intestinale du calcium et du phosphate ainsi que d'équilibrer le bilan phospho-calcique, la formation et la résorption osseuse.

La vitamine D₃ est nécessaire à la formation de l'os. L'insuffisance en vitamine D apparaît quand l'exposition solaire et l'apport alimentaire sont tous les deux insuffisants. L'insuffisance est associée à une balance calcique négative, une perte osseuse et un risque accru de fracture osseuse. Dans les cas sévères, le déficit entraîne un hyperparathyroïdisme secondaire, une hypophosphorémie, une faiblesse musculaire proximale et une ostéomalacie, un risque accru de chutes et de fractures chez les individus ostéoporotiques. Un apport supplémentaire en vitamine D réduit ces risques et leurs conséquences.

L'ostéoporose est définie par une densité minérale osseuse (DMO) au rachis ou au col du fémur à 2,5 écarts types en dessous de la valeur moyenne d'une population normale jeune ou par un antécédent de fracture de fragilité osseuse, indépendamment de la DMO.

Etudes FOSAVANCE

L'effet de FOSAVANCE (70 mg d'alendronate/2800 UI de vitamine D₃) sur le taux en vitamine D a été démontré lors d'une étude internationale de 15 semaines, chez 682 femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique (25- hydroxyvitamine D sérique à l'inclusion : moyenne, 56 nmol/l soit 22,3 ng/ml ; intervalle, 22,5-225 nmol/l soit 9-90 ng/ml). Les patientes ont reçu une fois par semaine soit FOSAVANCE, au dosage le plus faible (70 mg/2800 UI) (n = 350), soit FOSAMAX 70 mg (alendronate) (n = 332) ; des apports complémentaires en vitamine D étaient interdits. Après 15 semaines de traitement, les taux moyens sériques de 25-hydroxyvitamine D étaient significativement plus élevés (26 %) dans le groupe FOSAVANCE (70 mg/2800 UI) (56 nmol/l soit 23 ng/ml) que dans le groupe alendronate seul (46 nmol/l soit 18,2 ng/ml). Le pourcentage de patientes avec une insuffisance en vitamine D (25-hydroxyvitamine D sérique < 37,5 nmol/l soit < 15 ng/ml) était significativement réduit de 62,5 % avec FOSAVANCE (70 mg/2800 UI) versus alendronate seul (12 % versus 32 %, respectivement) à la semaine 15. Le pourcentage de patientes avec un déficit en vitamine D (25-hydroxyvitamine D sérique ≤ 22,5 nmol/l soit ≤ 9 ng/ml) était significativement réduit de 92 % avec FOSAVANCE (70 mg/2800 UI) versus alendronate seul (1 % versus 13 %, respectivement). Dans cette étude, les taux moyens de 25-hydroxyvitamine D chez les patientes avec une insuffisance en vitamine D à l'inclusion (25-hydroxyvitamine D, 22,5 à 37,5 nmol/l soit 9 à < 15 ng/ml) ont augmenté de 30 nmol/l soit 12,1 ng/ml à 40 nmol/l soit 15,9 ng/ml à la semaine 15 dans le groupe FOSAVANCE (70 mg/2800 UI) (n = 75) et ont diminué de 30 nmol/l soit 12,0 ng/ml à l'inclusion à 26

15. Le pourcentage de patientes avec un déficit en vitamine D (25-hydroxyvitamine D sérique $\leq 22,5$ nmol/l soit ≤ 9 ng/ml) était significativement réduit de 92 % avec FOSAVANCE (70 mg/2800 UI) versus alendronate seul (1 % versus 13 %, respectivement). Dans cette étude, les taux moyens de 25-hydroxyvitamine D chez les patientes avec une insuffisance en vitamine D à l'inclusion (25-hydroxyvitamine D, 22,5 à 37,5 nmol/l soit 9 à < 15 ng/ml) ont augmenté de 30 nmol/l soit 12,1 ng/ml à 40 nmol/l soit 15,9 ng/ml à la semaine 15 dans le groupe FOSAVANCE (70 mg/2800 UI) (n = 75) et ont diminué de 30 nmol/l soit 12,0 ng/ml à l'inclusion à 26 nmol/l soit 10,4 ng/ml à la semaine 15 dans le groupe alendronate seul (n = 70). Il n'y avait pas de différence entre les valeurs moyennes de la calcémie, de la phosphorémie ou de la calciurie des 24 heures entre les deux groupes de traitement.

Etudes alendronate

L'équivalence thérapeutique de FOSAMAX 70 mg une fois par semaine (n = 519) et de l'alendronate 10 mg/jour (n = 370) a été démontrée dans une étude multicentrique d'une durée de 1 an chez des femmes ménopausées ayant une ostéoporose. Les augmentations moyennes de la DMO au niveau du rachis à 1 an, par rapport aux valeurs initiales ont été de 5,1 % (IC 95 % : 4,8 %-5,4 %) dans le groupe FOSAMAX 70 mg une fois par semaine et de 5,4 % (IC 95 % : 5,0 %-5,8 %) dans le groupe alendronate 10 mg/jour. Les augmentations moyennes de la DMO dans le groupe traité par 70 mg une fois par semaine et dans le groupe traité par 10 mg une fois par jour, ont été respectivement de 2,3 % et de 2,9 % au niveau du col du fémur et de 2,9 % et 3,1 % au niveau de la hanche (col du fémur et trochanter). Les deux groupes de traitement étaient également similaires quant à l'augmentation de la DMO aux autres sites du squelette.

Les effets de l'alendronate sur la masse osseuse et sur l'incidence des fractures chez la femme ménopausée ont été analysés au cours de deux études d'efficacité initiales selon un protocole identique (n = 994) ainsi que dans l'étude FIT (Fracture Intervention Trial) (n = 6 459).

Dans les études d'efficacité initiales, l'alendronate à la dose de 10 mg par jour pendant 3 ans, a entraîné des augmentations moyennes de la DMO au niveau du rachis lombaire, du col du fémur, et du trochanter, respectivement de 8,8 %, 5,9 %, et 7,8 %, par rapport au placebo. La DMO du corps entier a également augmenté de façon significative. Il y a eu une réduction de 48 % du taux de patientes présentant une ou plusieurs fractures vertébrales dans le groupe traité par l'alendronate par rapport au groupe placebo (alendronate 3,2 % et placebo 6,2 %). Dans l'extension à 2 ans de ces études, la DMO au niveau du rachis et du trochanter a continué d'augmenter et la DMO du col du fémur et du corps entier se sont maintenues.

L'essai FIT comprenait deux études contrôlées versus placebo avec l'alendronate en utilisation quotidienne (5 mg par jour pendant 2 ans et 10 mg par jour pendant un à deux ans supplémentaires) :

- FIT 1 : Une étude de 3 ans chez 2 027 patientes ayant au moins une fracture (tassement) vertébrale. Dans cette étude, l'administration quotidienne d'alendronate a réduit l'incidence d'au moins une nouvelle fracture vertébrale de 47 % (alendronate 7,9 % et placebo 15,0 %). De plus, une réduction

nmol/l soit 10,4 ng/ml à la semaine 15 dans le groupe alendronate seul (n = 70). Il n'y avait pas de différence entre les valeurs moyennes de la calcémie, de la phosphorémie ou de la calciurie des 24 heures entre les deux groupes de traitement.

Etudes alendronate

L'équivalence thérapeutique de FOSAMAX 70 mg une fois par semaine (n = 519) et de l'alendronate 10 mg/jour (n = 370) a été démontrée dans une étude multicentrique d'une durée de 1 an chez des femmes ménopausées ayant une ostéoporose. Les augmentations moyennes de la DMO au niveau du rachis à 1 an, par rapport aux valeurs initiales ont été de 5,1 % (IC 95 % : 4,8 %-5,4 %) dans le groupe FOSAMAX 70 mg une fois par semaine et de 5,4 % (IC 95 % : 5,0 %-5,8 %) dans le groupe alendronate 10 mg/jour. Les augmentations moyennes de la DMO dans le groupe traité par 70 mg une fois par semaine et dans le groupe traité par 10 mg une fois par jour, ont été respectivement de 2,3% et de 2,9 % au niveau du col du fémur et de 2,9 % et 3,1 % au niveau de la hanche (col du fémur et trochanter). Les deux groupes de traitement étaient également similaires quant à l'augmentation de la DMO aux autres sites du squelette.

Les effets de l'alendronate sur la masse osseuse et sur l'incidence des fractures chez la femme ménopausée ont été analysés au cours de deux études d'efficacité initiales selon un protocole identique (n = 994) ainsi que dans l'étude FIT (Fracture Intervention Trial) (n = 6 459).

Dans les études d'efficacité initiales, l'alendronate à la dose de 10 mg par jour pendant 3 ans, a entraîné des augmentations moyennes de la DMO au niveau du rachis lombaire, du col du fémur, et du trochanter, respectivement de 8,8 %, 5,9 %, et 7,8 %, par rapport au placebo. La DMO du corps entier a également augmenté de façon significative. Il y a eu une réduction de 48 % du taux de patientes présentant une ou plusieurs fractures vertébrales dans le groupe traité par l'alendronate par rapport au groupe placebo (alendronate 3,2 % et placebo 6,2 %). Dans l'extension à 2 ans de ces études, la DMO au niveau du rachis et du trochanter a continué d'augmenter et la DMO du col du fémur et du corps entier se sont maintenues.

L'essai FIT comprenait deux études contrôlées versus placebo avec l'alendronate en utilisation quotidienne (5 mg par jour pendant 2 ans et 10 mg par jour pendant un à deux ans supplémentaires) :

- FIT 1 : Une étude de 3 ans chez 2 027 patientes ayant au moins une fracture (tassement) vertébrale. Dans cette étude, l'administration quotidienne d'alendronate a réduit l'incidence d'au moins une nouvelle fracture vertébrale de 47 % (alendronate 7,9 % et placebo 15,0 %). De plus, une réduction statistiquement significative a été observée sur l'incidence des fractures de la hanche (1,1 % et 2,2 %, soit une réduction de 51 %).
- FIT 2 : Une étude de 4 ans chez 4 432 patientes ayant une masse osseuse basse mais sans fracture vertébrale préexistante. Dans cette étude, dans l'analyse du sous-groupe des femmes ostéoporotiques (37 % de la population globale qui correspond à la définition de

<p>statistiquement significative a été observée sur l'incidence des fractures de la hanche (1,1 % et 2,2 %, soit une réduction de 51 %).</p> <ul style="list-style-type: none"> • FIT 2 : Une étude de 4 ans chez 4 432 patientes ayant une masse osseuse basse mais sans fracture vertébrale préexistante. Dans cette étude, dans l'analyse du sous-groupe des femmes ostéoporotiques (37 % de la population globale qui correspond à la définition de l'ostéoporose ci-dessus), a été observée une différence significative de l'incidence des fractures de la hanche (alendronate 1,0 % et placebo 2,2 %, soit une réduction de 56 %) et de l'incidence d'au moins une fracture vertébrale (2,9 % et 5,8 %, soit une réduction de 50 %). 	<p>l'ostéoporose ci-dessus), a été observée une différence significative de l'incidence des fractures de la hanche (alendronate 1,0 % et placebo 2,2 %, soit une réduction de 56 %) et de l'incidence d'au moins une fracture vertébrale (2,9 % et 5,8 %, soit une réduction de 50 %).</p> <p><i>Résultats des tests biologiques</i></p> <p>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>
--	---