

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FOSAMAX 70 mg Hebdomadaire comprimés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 70 mg d'acide alendronique (sous forme de sel monosodique trihydraté).

Excipient(s) à effet notoire:

Chaque comprimé contient 113,4 mg de lactose (sous forme de lactose anhydre).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés de forme ovale et de couleur blanche, portant sur une face l'image d'un os et '31' sur l'autre face.

### 4. INFORMATIONS CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

FOSAMAX est indiqué chez l'adulte dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Il réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée est de 1 comprimé à 70 mg une fois par semaine.

Les patientes doivent être averties que si elles oublient une dose de FOSAMAX 70 mg, elles doivent prendre un comprimé 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 le jour choisi initialement.

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, particulièrement après 5 ans ou plus de traitement.

*Personnes 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.

*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.

#### *Patients pédiatriques*

La sécurité d'emploi et l'efficacité de FOSAMAX chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles pour l'acide alendronique dans la population pédiatrique sont décrites en rubrique 5.1.

#### Mode d'administration

Voie orale.

*Pour permettre une absorption adéquate de l'alendronate :*

FOSAMAX doit être pris au moins une demi-heure avant l'absorption des premiers aliments, boissons ou médicaments de la journée, uniquement avec un grand verre d'eau du robinet. 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).

*Pour faciliter le passage dans l'estomac, et donc réduire le risque potentiel d'irritation ou d'effets indésirables locaux et œsophagiens (voir rubrique 4.4) :*

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

Les patientes traitées doivent être supplémentées en calcium et en vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants (voir rubrique 4.4).

FOSAMAX 70 mg Hebdomadaire n'a pas été étudié dans le traitement de l'ostéoporose induite par les corticoïdes.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Anomalies de l'œsophage et autres facteurs qui retardent le transit œsophagien tels que sténose et achalasie.
- Incapacité de se mettre debout ou de se tenir assis en position verticale pendant au moins 30 minutes.
- Hypocalcémie.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Effets indésirables œso-gastro-intestinaux supérieurs

L'alendronate peut provoquer localement des effets irritants sur la muqueuse œso-gastro-intestinale supérieure. 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 œsophagienne, 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 œsophage de Barrett a été diagnostiqué, les prescripteurs doivent évaluer les bénéfices et les risques potentiels de l'alendronate au cas par cas.

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

Le risque d'effets indésirables sévères œsophagiens 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 de l'alendronate après avoir eu des symptômes évocateurs d'une irritation œsophagienne. Il est très important que toutes les instructions concernant l'administration d'alendronate soient données à la patiente et comprises par cette dernière (voir rubrique 4.2). Les patientes doivent être informées du risque plus élevé d'apparition d'effets indésirables au niveau de l'œsophage, si elles ne suivent pas strictement les instructions d'administration.

Bien qu'aucune augmentation du risque n'ait été observée au cours des larges études cliniques, de rares cas d'ulcères gastriques ou duodénaux ont été rapportés depuis la commercialisation dont certains cas sévères s'accompagnant 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 patientes cancéreuses qui ont reçu un traitement par des bisphosphonates principalement administrés par voie intraveineuse. Un grand nombre de ces patientes recevait aussi une chimiothérapie et des corticoïdes. Une ostéonécrose de la mâchoire a également été rapportée chez des patientes traitées pour ostéoporose recevant des bisphosphonates par voie orale.

Les facteurs de risque suivants doivent être pris en compte lors de l'évaluation de la patiente 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 patientes ayant une dentition de mauvaise qualité.

Pendant le traitement, ces patientes doivent éviter, si possible, les interventions dentaires invasives. La chirurgie dentaire peut aggraver l'état des patientes développant une ostéonécrose de la mâchoire pendant un traitement par bisphosphonate. Pour les patientes 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 patiente 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

Des ostéonécroses du conduit auditif externe ont été rapportées 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 se situait entre un jour et plusieurs mois après le début du traitement. Chez la plupart des patientes, les symptômes ont disparu après l'arrêt du traitement. Chez certaines d'entre elles, les symptômes sont réapparus lors d'un autre traitement avec le même médicament ou un autre bisphosphonate.

### 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 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. 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.

### Fractures atypiques d'autres os

Des fractures atypiques des autres os, comme l'ulna et le tibia ont également été rapportées chez des patientes traitées au long cours. Comme c'est le cas pour les fractures fémorales atypiques, ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme et certaines patientes présentent des douleurs prodromiques avant de présenter la fracture complète. En cas de fracture de l'ulna celle-ci peut être associée à l'exposition récurrente d'un stress de charge avec l'utilisation au long cours d'instrument d'aide à la marche.

### Insuffisance rénale

L'alendronate ne doit pas être administré chez les patientes qui présentent une insuffisance rénale lorsque le taux de filtration glomérulaire est inférieur à 35 ml/min (voir rubrique 4.2).

### Métabolisme osseux et minéral

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

L'hypocalcémie doit être corrigée avant de commencer le traitement avec de l'alendronate (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 ce

médicament. Chez les patientes présentant ces troubles, la calcémie et les symptômes d'hypocalcémie doivent être surveillés lors du traitement par FOSAMAX.

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).

Le fait d'assurer un apport adéquat en calcium et en vitamine D est donc particulièrement important chez les patientes recevant des corticoïdes.

#### Lactose

Ce médicament contient du lactose. Les patientes ayant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

#### Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par tablette, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

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 ayant une signification clinique n'est attendue. Au cours des études cliniques, un certain nombre de patientes ont reçu des œstrogènes (par voie vaginale, transdermique ou orale) alors qu'elles étaient traitées par de 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 que des interactions indésirables cliniques aient été mises en évidence.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'alendronate chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. L'alendronate administré au cours de la grossesse chez le rat a provoqué une dystocie liée à une hypocalcémie (voir rubrique 5.3). FOSAMAX ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

#### Allaitement

On ne sait pas si l'alendronate/les métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. FOSAMAX ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

## Fertilité

Les bisphosphonates s'intègrent dans la matrice osseuse, d'où ils sont libérés progressivement pendant plusieurs années. La quantité de bisphosphonate incorporée dans l'os adulte et, par conséquent, la quantité pouvant être libérée par la suite dans la circulation générale est directement liée à la dose et la durée de l'utilisation des bisphosphonates (voir rubrique 5.2). Il n'y a pas de données sur le risque foetal chez l'Homme. Cependant il existe un risque théorique d'effet nocif pour le fœtus, en particulier squelettique, lorsqu'une femme devient enceinte après la fin d'un cycle de traitement par bisphosphonates. L'impact de variables, telles que la durée entre la fin de traitement par bisphosphonates et la conception, le bisphosphonate utilisé et la voie d'administration (intraveineuse versus orale), sur le risque n'a pas été étudié.

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

FOSAMAX n'a pas ou a une influence directe négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patientes peuvent présenter certains effets indésirables (par exemple vision trouble, étourdissement et douleurs sévères osseuses, musculaires ou articulaires (voir rubrique 4.8)) qui peuvent avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

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 Hebdomadaire (n=519) et l'alendronate 10 mg/jour (n=370) étaient similaires.

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 étaient similaires.

Les événements indésirables rapportés par les investigateurs comme possiblement, probablement ou définitivement liés au médicament sont présentés ci-dessous s'ils sont survenus chez  $\geq 1\%$  des patientes traitées dans l'un ou l'autre des groupes thérapeutiques de l'étude d'1 an, ou chez  $\geq 1\%$  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 :

|                           | Etude sur 1 an  |   | Etudes sur 3 ans                            |                           |
|---------------------------|---|---|---|---------------------------|
|                           | FOSAMAX<br>70 mg<br>Hebdomadaire<br>comprimés<br>(n = 519)<br>% | Alendronate<br>10 mg/jour<br>(n = 370)<br>% | Alendronate<br>10 mg/jour<br>(n = 196)<br>% | Placebo<br>(n = 397)<br>% |
| <i>Gastro-intestinaux</i> |   |   |   |                           |
| Douleurs abdominales      | 3,7   | 3,0   | 6,6   | 4,8                       |
| Dyspepsie                 | 2,7   | 2,2   | 3,6   | 3,5                       |
| Régurgitation 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                       |
| Gastrite                  | 0,2   | 1,1   | 0,5   | 1,3                       |
| Ulcère gastrique          | 0,0   | 1,1   | 0,0   | 0,0                       |

|  | Etude sur 1 an  |   | Etudes sur 3 ans                            |                           |
|--|---|---|---|---------------------------|
|  | FOSAMAX<br>70 mg<br>Hebdomadaire<br>comprimés<br>(n = 519)<br>% | Alendronate<br>10 mg/jour<br>(n = 370)<br>% | Alendronate<br>10 mg/jour<br>(n = 196)<br>% | Placebo<br>(n = 397)<br>% |
| Ulcère œsophagien                          | 0,0   | 0,0   | 1,5   | 0,0                       |
| <i>Musculo-squelettiques</i>               |   |   |   |                           |
| Douleurs ostéo-articulaires ou musculaires | 2,9   | 3,2   | 4,1   | 2,5                       |
| Crampes musculaires                        | 0,2   | 1,1   | 0,0   | 1,0                       |
| <i>Neurologiques</i>                       |   |   |   |                           |
| Céphalées                                  | 0,4   | 0,3   | 2,6   | 1,5                       |

Liste des événements indésirables sous forme de tableau

Les événements indésirables suivants ont également été rapportés au cours des études cliniques et/ou depuis la commercialisation :

Définition des fréquences : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $\leq 1/10\ 000$ ), indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

| Classes de systèmes d'organe                      | Fréquence    | Effets indésirables  |
|---|--------------|--|
| <i>Affections du système immunitaire</i>          | Rare         | réactions d'hypersensibilité dont urticaire et angio-œdème.  |
| <i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i> | Rare         | hypocalcémie symptomatique, en général sur un terrain prédisposé <sup>§</sup> .  |
| <i>Affections du système nerveux</i>              | Fréquent     | céphalées, étourdissements <sup>†</sup> .  |
|   | Peu fréquent | dysgueusie <sup>†</sup> .  |
| <i>Affections oculaires</i>                       | Peu fréquent | inflammation de l'œil (uvéïte, sclérite ou épisclérite).   |
| <i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>   | Fréquent     | vertige <sup>†</sup>   |
|   | Très rare    | ostéonécrose du conduit auditif externe (effet indésirable de la classe des bisphosphonates).  |
| <i>Affections gastro-intestinales</i>             | Fréquent     | douleurs abdominales, dyspepsie, constipation, diarrhée, flatulence, ulcère œsophagien*, dysphagie*, ballonnement abdominal, régurgitation acide.        |
|   | Peu fréquent | nausée, vomissements, gastrite, œsophagite*, érosions œsophagiennes*, mélodœna <sup>†</sup> .  |
|   | Rare         | sténose œsophagienne*, ulcérations oropharyngées*, PUS (perforation, ulcères, saignement) de la partie haute du tractus gastro-intestinal <sup>§</sup> . |
| <i>Affections de la peau et du</i>                | Fréquent     | alopécie <sup>†</sup> , prurit <sup>†</sup> .  |

|   |               |   |
|---|---------------|---|
| <i>tissu sous-cutané</i>  | Peu fréquent  | rash, érythème.   |
|   | Rare          | rash avec photosensibilité, réactions cutanées sévères, y compris syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique <sup>†</sup> .                       |
| <i>Affections musculo-squelettiques, systémiques et des os</i>  | Très fréquent | douleurs ostéo-articulaires ou musculaires parfois sévères <sup>‡§</sup> .  |
|   | Fréquent      | gonflement des articulations <sup>†</sup> .   |
|   | Rare          | ostéonécroses de la mâchoire <sup>‡§</sup> , fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effet indésirable de classe des bisphosphonates). |
|   | Indéterminée  | fractures atypiques des os autres que le fémur  |
| <i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>  | Fréquent      | asthénie <sup>†</sup> , œdème périphérique <sup>†</sup> .   |
|   | Peu fréquent  | symptômes transitoires de type réaction aiguë (myalgies, malaise et rarement fièvre), généralement observés en début de traitement <sup>†</sup> .                   |
| <p><sup>§</sup> Voir rubrique 4.4</p> <p><sup>†</sup> La fréquence était similaire lors des études cliniques entre le groupe médicament et le groupe placebo.</p> <p>* Voir rubriques 4.2 et 4.4</p> <p><sup>‡</sup> 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> |               |   |

#### Description de certaines réactions indésirables

##### Fractures fémorales sous-trochantériennes et diaphysaires atypiques

Bien que la physiopathologie soit incertaine, des données cohérentes issues d'études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fractures fémorales sous-trochantériennes et diaphysaires atypiques chez les patientes sous traitement par bisphosphonates au long terme pour ostéoporose post ménopausique, en particulier après trois à cinq ans de traitement. Le risque absolu de fractures sous-trochantériennes et diaphysaires atypiques du fémur (effet indésirable de la classe des bisphosphonates) reste rare.

##### Déclaration des effets indésirables suspectés.

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: **en Belgique** : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. [www.afmps.be](http://www.afmps.be). Division Vigilance: Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be), **au Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

#### **4.9 Surdosage**

##### Symptômes

Une hypocalcémie, une hypophosphorémie et des effets indésirables de la partie haute du tractus gastro-intestinal, tels que: mauvaise digestion, brûlures d'estomac, œsophagite, gastrite, ou ulcère, peuvent se produire en cas de surdosage par voie orale.

### Conduite à tenir

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

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : bisphosphonate, pour le traitement des maladies osseuses, code ATC : M05B A04

### Mécanisme d'action

Le principe actif de FOSAMAX, l'alendronate monosodique trihydraté, est un bisphosphonate qui inhibe la résorption osseuse des 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.

### Efficacité et sécurité cliniques

#### *Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique*

**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 contrainte, indépendamment de la DMO.**

L'équivalence thérapeutique de FOSAMAX 70 mg Hebdomadaire (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 Hebdomadaire 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 s'est maintenue.

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 2027 patientes ayant au moins eu une fracture (tassement) vertébrale à l'inclusion. 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 4432 patientes ayant une masse osseuse basse mais sans fracture vertébrale à l'inclusion. Dans cette étude, l'analyse du sous-groupe des femmes ostéoporotiques (37 % de la population globale qui correspond à la définition de l'ostéoporose ci-dessus) a montré une différence significative dans 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 %).

### Effets 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.

### Population pédiatrique

L'alendronate monosodique a été étudié chez un petit nombre de patients âgés de moins de 18 ans, souffrant d'ostéogénèse imparfaite. Les résultats sont insuffisants pour permettre son utilisation chez l'enfant souffrant d'ostéogénèse imparfaite.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Par rapport à une dose de référence administrée par voie intraveineuse, la biodisponibilité moyenne de l'alendronate chez la femme par voie orale est d'environ 0,64 % pour des doses allant de 5 à 70 mg lorsqu'administré à jeun après une nuit et deux heures avant un petit-déjeuner normal. Lorsque l'alendronate est administré une heure ou une demi-heure avant un petit-déjeuner normal, la biodisponibilité est diminuée de façon identique (valeur estimée à 0,46 % et 0,39 %). Dans les études réalisées dans l'ostéoporose, l'alendronate a été efficace lorsqu'on l'a administré au moins 30 minutes avant les premiers aliments ou boissons de la journée.

La biodisponibilité a été quasi-nulle lorsque l'alendronate a été administré au cours d'un petit-déjeuner normal ou dans les deux heures qui ont suivi. L'administration concomitante d'alendronate avec du café ou du jus d'orange a réduit sa biodisponibilité d'environ 60 %.

Chez le sujet sain, l'administration de 20 mg de prednisone par voie orale (3 fois par jour pendant 5 jours) n'a pas produit de changement cliniquement significatif de la biodisponibilité orale de l'alendronate (augmentation moyenne comprise entre 20 % et 44 %).

### Distribution

Les études chez le rat à la dose d'1 mg/kg par voie intraveineuse montrent que l'alendronate initialement réparti dans les tissus mous, est ensuite rapidement redistribué au niveau de l'os ou excrété

dans les urines. Le volume moyen de distribution à l'équilibre est au moins de 28 litres chez l'homme. Après administration d'alendronate per os à doses thérapeutiques, les concentrations plasmatiques sont trop faibles pour être détectées (< 5 ng/ml). La liaison aux protéines plasmatiques chez l'Homme est d'environ 78 %.

### Biotransformation

Aucun métabolisme de l'alendronate n'a été mis en évidence, ni chez l'homme ni chez l'animal.

### Elimination

Après administration par voie intraveineuse d'une dose unique d'alendronate marqué au C<sup>14</sup>, environ 50 % de la radioactivité est excrétée dans les urines dans les 72 heures. Peu ou pas de radioactivité n'est retrouvée dans les fèces. A la suite d'une dose intraveineuse unique de 10 mg, la clairance rénale de l'alendronate est de 71 ml/min, et la clairance systémique ne dépasse pas 200 ml/min. Les concentrations plasmatiques diminuent de plus de 95 % dans les 6 heures qui suivent l'administration par voie intraveineuse.

On estime que la demi-vie terminale chez l'homme est supérieure à 10 ans, reflétant ainsi la libération de l'alendronate à partir du squelette.

Chez le rat, l'alendronate n'est pas excrété par les systèmes rénaux de transport acides ou basiques. L'alendronate n'est donc pas susceptible d'interférer avec d'autres substances sur ce système d'excrétion chez l'homme.

### Insuffisance rénale

Les études précliniques montrent que la fraction du médicament qui ne se dépose pas dans l'os est rapidement excrétée dans les urines. Chez l'animal, aucune preuve d'une saturation de la captation osseuse n'a été mise en évidence dans une étude à long terme après administration intraveineuse de doses répétées allant jusqu'à une dose totale de 35 mg/kg. Bien qu'aucune donnée clinique ne soit disponible, il est vraisemblable que, comme chez l'animal, l'élimination d'alendronate par le rein soit diminuée chez les patientes ayant une insuffisance rénale. En conséquence, une accumulation quelque peu supérieure d'alendronate dans l'os des insuffisants rénaux pourra être attendue (voir rubrique 4.2).

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques ne montrent pas de risque particulier pour l'homme, sur la base des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, et du pouvoir carcinogène. Des études chez le rat ont montré que le traitement par l'alendronate pendant la grossesse a été associé à une dystocie chez les descendants à la mise bas, liée à une hypocalcémie. Dans les études, l'administration de doses élevées chez le rat a montré une augmentation de l'incidence d'une ossification fœtale incomplète. Le risque chez l'homme est inconnu.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Cellulose microcristalline (E 460)  
Lactose anhydre  
Croscarmellose sodique  
Stéarate de magnésium (E 572)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

Plaquettes Aluminium/Aluminium dans des boîtes contenant 2, 4, 8, 12 ou 40 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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

Organon Belgium  
Handelsstraat 31 /Rue du Commerce 31  
B-1000 Brussel/Bruxelles/Brüssel  
Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)  
dpoc.benelux@organon.com

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

BE225197

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

09 Juillet 2001

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation : 11/2023