

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

FOSAVANCE 70 mg/2 800 UI, comprimés

FOSAVANCE 70 mg/5 600 UI, comprimés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

FOSAVANCE 70 mg/2 800 UI, comprimés

Chaque comprimé contient 70 mg d'acide alendronique (sous forme monosodique trihydraté) et 70 microgrammes (2 800 UI) de colécalciférol (vitamine D<sub>3</sub>).

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé contient 62 mg de lactose (sous forme de lactose anhydre) et 8 mg de saccharose.

FOSAVANCE 70 mg/5 600 UI, comprimés

Chaque comprimé contient 70 mg d'acide alendronique (sous forme monosodique trihydraté) et 140 microgrammes (5 600 UI) de colécalciférol (vitamine D<sub>3</sub>).

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé contient 63 mg de lactose (sous forme de lactose anhydre) et 16 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé

FOSAVANCE 70 mg/2 800 UI, comprimés

Comprimés en forme de gélule modifiée, blancs à blanc cassé, portant sur une face l'image d'un os et « 710 » sur l'autre face.

FOSAVANCE 70 mg/5 600 UI, comprimés

Comprimés en forme de rectangle modifié, blancs à blanc cassé, portant sur une face l'image d'un os et « 270 » sur l'autre face.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **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. Il réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.

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

Posologie

La dose recommandée est d'un comprimé une fois par semaine.

Les patientes doivent être averties que si elles oublient une dose de FOSAVANCE, 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 sur le jour choisi initialement.

En raison de la physiopathologie de l'ostéoporose, FOSAVANCE est destiné au traitement à long-terme.

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 FOSAVANCE, 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.

#### FOSAVANCE 70 mg/2 800 UI, comprimés

L'équivalence entre la prise hebdomadaire de FOSAVANCE (équivalente à 2 800 UI de vitamine D<sub>3</sub>) et d'une dose quotidienne de 400 UI de vitamine D n'a pas été étudiée.

#### FOSAVANCE 70 mg/5 600 UI, comprimés

L'équivalence entre la prise hebdomadaire de FOSAVANCE (équivalente à 5 600 UI de vitamine D<sub>3</sub>) et d'une dose quotidienne de 800 UI de vitamine D n'a pas été étudiée.

#### *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 la dose n'est nécessaire chez les patientes âgées.

#### *Insuffisance rénale*

En raison du manque d'expérience, FOSAVANCE n'est pas recommandé chez les patientes présentant une insuffisance rénale caractérisée par une clairance de la créatinine inférieure à 35 ml/min. Aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez les patientes ayant une clairance de la créatinine supérieure 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. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans du fait de l'absence de données pour l'association acide alendronique/colécalciférol. 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 :

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 œsophagienne et les effets indésirables associés (voir rubrique 4.4) :

- FOSAVANCE doit être avalé 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.
- Les patientes ne doivent pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après la prise de FOSAVANCE et jusqu'à l'absorption des premiers aliments de la journée.
- 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.
- 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

#### Alendronate

##### *Évènements indésirables de la partie haute de l'appareil digestif*

L'alendronate peut provoquer localement des irritations de la muqueuse œso-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 œsophagienne, gastrite, duodénite, ulcères ou les patientes ayant des antécédents récents (dans l'année écoulée) d'affection gastro-intestinale majeure, tels que ulcère gastro-duodénal, 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 l'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 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, ou 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 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 soient comprises par elle (voir rubrique 4.2). Les patientes doivent être informées que si elles ne suivent pas strictement les instructions d'administration, le risque d'apparition d'effets indésirables au niveau de l'œsophage pourrait être accru.

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 comprenant 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.

Les facteurs de risque suivants doivent être pris en compte lors de l'évaluation du risque encouru par une personne 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 bisphosphonates. Pour les patients nécessitant une intervention dentaire, il n'y a pas de données disponibles suggérant qu'une interruption du traitement par bisphosphonates 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 rapporter 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 le même médicament ou par 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 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*

FOSAVANCE ne doit pas être administré chez les patientes qui présentent une insuffisance rénale caractérisée par une clairance de la créatinine inférieure 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 parce médicament. 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, 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 D<sub>3</sub> 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 D<sub>3</sub>.

#### Excipients

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

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

## 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.

### 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 ou peu de données relatives à l'utilisation de l'alendronate chez la femme enceinte. Les études 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). 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). FOSAVANCE 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. Le colécalciférol et certains de ses métabolites actifs passent dans le lait maternel. FOSAVANCE ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

### 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 fœtal. Cependant, il y a un risque théorique d'altération du fœtus, principalement squelettique, si une femme se retrouve enceinte après un traitement par bisphosphonates. L'impact de variables sur ce risque, telles que la durée entre l'arrêt du traitement par bisphosphonates et la conception, la nature du 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 un effet direct 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

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés concernent la partie haute de l'appareil digestif,

incluant douleur abdominale, dyspepsie, ulcère de l'œsophage, dysphagie, distension abdominale et régurgitation acide (> 1 %).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

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

Classe de systèmes d'organes	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, souvent associée à des facteurs de risque <sup>§</sup>
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquent	céphalées, étourdissement <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 (effets indésirables 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	nausées, vomissements, gastrite, œsophagite*, érosions œsophagiennes*, méléna <sup>†</sup>
	Rare	sténose œsophagienne*, ulcération oropharyngée*, PUS (perforation, ulcères, saignement) de la partie haute du tractus gastro-intestinal <sup>§</sup>
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Fréquent	alopécie <sup>†</sup> , prurit <sup>†</sup>
	Peu fréquent	rash, érythème
	Rare	rash avec photosensibilité, réactions cutanées sévères, y compris syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique <sup>†</sup> (syndrome de Lyell)
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Très fréquent	douleurs de l'appareil locomoteur (os, muscle ou articulations) parfois sévères <sup>†§</sup>
	Fréquent	gonflement des articulations <sup>†</sup>
	Rare	ostéonécrose de la mâchoire <sup>‡§</sup> , fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effets indésirables 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>
<sup>§</sup> Voir rubrique 4.4. <sup>†</sup> La fréquence était similaire lors des études cliniques entre le groupe médicament et le groupe placebo. <sup>*</sup> Voir rubriques 4.2 et 4.4. <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.		

## 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 (effets indésirables 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 – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

### Alendronate

#### *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. En cas de surdosage par FOSAVANCE, du lait ou des antiacides seront administrés afin de chélater l'alendronate. En raison du risque d'irritation œsophagienne, il ne faut pas induire de vomissements et la patiente doit rester en position verticale.

### Colécalciférol

À des doses inférieures à 10 000 UI par jour, aucune toxicité de la vitamine D n'a été documentée lors de traitements à long terme chez des adultes généralement sains. Dans une étude clinique, chez des adultes sains, une dose journalière de 4 000 UI de vitamine D<sub>3</sub> durant une période pouvant aller jusqu'à 5 mois n'a pas été associée à une hypercalcémie ou une hypercalciurie.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour le traitement des maladies osseuses, Bisphosphonates, associations, code ATC : M05BB03

### Mécanisme d'action

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

La vitamine D<sub>3</sub> est produite par la peau par transformation du 7-déhydrocholestérol en vitamine D<sub>3</sub> sous l'action de la lumière ultraviolette. En l'absence d'exposition suffisante à la lumière du soleil, la vitamine D<sub>3</sub> est un nutriment alimentaire indispensable. La vitamine D<sub>3</sub> est transformée en 25-hydroxyvitamine D<sub>3</sub> 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 D<sub>3</sub> (calcitriol) est étroitement régulée. L'action principale de la 1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> 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 D<sub>3</sub> est nécessaire à la formation normale 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.

### Efficacité et sécurité clinique

#### *Études FOSAVANCE*

L'effet du dosage le plus faible de FOSAVANCE (70 mg d'alendronate/2 800 UI de vitamine D<sub>3</sub>) 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/2 800 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/2 800 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/2 800 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/2 800 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/2 800 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 groupes de traitement.

L'effet du dosage le plus faible de FOSAVANCE (70 mg d'alendronate/2 800 UI de vitamine D<sub>3</sub>) avec l'ajout de 2 800 UI de vitamine D<sub>3</sub>, soit un total de 5 600 UI (quantité de vitamine D<sub>3</sub> dans le dosage le plus fort de FOSAVANCE) une fois par semaine a été démontré lors d'une extension d'étude de 24 semaines, chez 619 femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique. Les patientes du groupe 2 800 UI de vitamine D<sub>3</sub> ont reçu FOSAVANCE (70 mg/2 800 UI) (n = 299) et les patientes du groupe 5 600 UI de vitamine D<sub>3</sub> ont reçu FOSAVANCE (70 mg/2 800 UI) avec l'ajout de 2 800 UI de vitamine D<sub>3</sub> (n = 309) une fois par semaine ; des apports complémentaires en vitamine D étaient permis. Après 24 semaines de traitement, les taux moyens sériques de 25-hydroxyvitamine D étaient significativement plus élevés dans le groupe 5 600 UI de vitamine D<sub>3</sub> (69 nmol/l soit 27,6 ng/ml) que dans le groupe 2 800 UI de vitamine D<sub>3</sub> (64 nmol/l soit 25,5 ng/ml). Le pourcentage de patientes présentant une insuffisance en vitamine D était de 5,4 % dans le groupe 2 800 UI de vitamine D<sub>3</sub> *versus* 3,2 % dans le groupe 5 600 UI de vitamine D<sub>3</sub> pendant l'extension d'étude de 24 semaines. Le pourcentage de patientes présentant un déficit en vitamine D était de 0,3 % dans le groupe 2 800 UI de vitamine D<sub>3</sub> *versus* zéro dans le groupe 5 600 UI de vitamine D<sub>3</sub>. 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

groupes de traitement. Le pourcentage de patientes avec une hypercalciurie à la fin de la période d'extension de 24 semaines n'était pas statistiquement différent entre les groupes de traitement.

#### *Études alendronate*

L'équivalence thérapeutique de l'alendronate 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 lombaire à 1 an, par rapport aux valeurs initiales ont été de 5,1 % (IC 95 % : 4,8 %-5,4 %) dans le groupe alendronate 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 a entraîné des augmentations moyennes de la DMO au niveau du rachis, du col du fémur, et du trochanter, respectivement de 8,8 %, 5,9 %, et 7,8 % à 3 ans, 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.

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 ou deux ans supplémentaires) :

- FIT 1 : Une étude de 3 ans chez 2 027 patientes ayant au moins 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 % *versus* placebo 15,0 %). De plus, une réduction statistiquement significative a été observée sur l'incidence des fractures de la hanche (1,1 % *versus* 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 à l'inclusion. 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 % *versus* placebo 2,2 %, soit une réduction de 56 %) et de l'incidence d'au moins une fracture vertébrale (2,9 % *versus* 5,8 %, soit une réduction de 50 %).

#### *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 ≤ 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'ostéogenèse imparfaite. Les résultats sont insuffisants pour permettre son utilisation chez l'enfant souffrant d'ostéogenèse imparfaite.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Alendronate

#### *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'on l'administre 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.

L'alendronate du comprimé de FOSAVANCE (70 mg/2 800 UI) (association) et du comprimé de FOSAVANCE (70 mg/5 600 UI) (association) est bioéquivalent au comprimé de 70 mg d'alendronate.

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 prednisone par voie orale (20 mg à raison de 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 en excluant le volume osseux est au moins de 28 L chez l'Homme. Après administration d'alendronate *per os* à doses thérapeutiques, les concentrations plasmatiques sont trop faibles pour permettre une détection analytique (< 5 ng/ml). La liaison aux protéines plasmatiques chez l'Homme est d'environ 78 %.

#### *Biotransformation*

Rien ne suggère que l'alendronate est métabolisé chez l'animal ou chez l'Homme.

#### *Élimination*

Après administration par voie intraveineuse d'une dose unique d'alendronate marqué au [<sup>14</sup>C], 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. À 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. On ne s'attend donc pas à ce que l'alendronate interfère avec d'autres substances médicamenteuses sur ce système d'excrétion chez l'Homme.

### Colécalciférol

#### *Absorption*

Chez des sujets adultes sains (hommes et femmes), après une administration de FOSAVANCE 70 mg/2 800 UI, comprimés à jeun après une nuit et deux heures avant un repas, l'aire sous la courbe moyenne des concentrations sériques en fonction du temps (ASC<sub>0-120 heures</sub>) de la vitamine D<sub>3</sub> (taux non ajustés de vitamine D<sub>3</sub> endogène) était de 296,4 ng.h/ml. La moyenne des concentrations sériques maximales (C<sub>max</sub>) en vitamine D<sub>3</sub> était de 5,9 ng/ml, et le temps médian pour atteindre la concentration sérique maximale (T<sub>max</sub>) était de 12 heures. La biodisponibilité des 2 800 UI de vitamine D<sub>3</sub> contenue dans FOSAVANCE est similaire à celle des 2 800 UI de vitamine D<sub>3</sub> administrée seule.

Chez des sujets adultes sains (hommes et femmes), après une administration de FOSAVANCE 70 mg/5 600 UI comprimés à jeun après une nuit et deux heures avant un repas, l'aire sous la courbe moyenne des concentrations sériques en fonction du temps ( $ASC_{0-80 \text{ heures}}$ ) de la vitamine D<sub>3</sub> (taux non ajustés de vitamine D<sub>3</sub> endogène) était de 490,2 ng.h/ml. La moyenne des concentrations sériques maximales ( $C_{\text{max}}$ ) en vitamine D<sub>3</sub> était de 12,2 ng/ml, et le temps médian pour atteindre la concentration sérique maximale ( $T_{\text{max}}$ ) était de 10,6 heures. La biodisponibilité des 5 600 UI de vitamine D<sub>3</sub> contenue dans FOSAVANCE est similaire à celle des 5 600 UI de vitamine D<sub>3</sub> administrée seule.

#### *Distribution*

Après absorption, la vitamine D<sub>3</sub> liée aux chylomicrons atteint la circulation sanguine. La vitamine D<sub>3</sub> est rapidement distribuée en grande partie dans le foie où elle est métabolisée en 25-hydroxyvitamine D<sub>3</sub>, qui est la principale forme de réserve. Des quantités plus petites sont distribuées dans les tissus adipeux et musculaire et y sont stockées sous forme de vitamine D<sub>3</sub> qui sera libérée ultérieurement dans la circulation. La forme circulante de la vitamine D<sub>3</sub> est liée à la protéine de liaison de la vitamine D.

#### *Biotransformation*

La vitamine D<sub>3</sub> est rapidement métabolisée dans le foie par hydroxylation en 25-hydroxyvitamine D<sub>3</sub> puis en 1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> dans le rein, ce qui représente la forme biologiquement active. Une hydroxylation supplémentaire intervient avant l'élimination. Un petit pourcentage de vitamine D<sub>3</sub> est glycuconjuguée avant élimination.

#### *Élimination*

Lors de l'administration de vitamine D<sub>3</sub> radioactive chez des sujets sains, l'élimination urinaire moyenne de la radioactivité après 48 heures était de 2,4 % et l'élimination moyenne dans les fèces de la radioactivité après 4 jours était de 4,9 %. Dans les deux cas, la radioactivité éliminée était presque exclusivement celle des métabolites. La demi-vie moyenne de la vitamine D<sub>3</sub> dans le sérum après administration d'une dose orale de FOSAVANCE (70 mg/2 800 UI) est approximativement de 24 heures.

#### *Insuffisance rénale*

Les études précliniques montrent que la fraction de l'alendronate qui ne se dépose pas dans l'os est rapidement excrétée dans les urines. Chez l'animal, aucune preuve d'une saturation de la capture osseuse n'a été mise en évidence après administration intraveineuse en traitement prolongé de doses répétées allant jusqu'à 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, on pourrait s'attendre à une accumulation légèrement supérieure d'alendronate dans l'os chez les patientes ayant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Il n'y a pas eu d'étude non clinique avec l'association alendronate et colécalciférol.

#### Alendronate

Les données non cliniques ne montrent pas de risque particulier pour l'Homme, sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie à doses répétées, de génotoxicité, et de cancérogenèse. 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.

#### Colécalciférol

À des doses bien plus importantes que celles utilisées en thérapeutique chez l'Homme, une toxicité sur la reproduction a été observée chez l'animal.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Cellulose microcristalline (E460)  
Lactose anhydre  
Triglycérides à chaînes moyennes  
Gélatine  
Croscarmellose sodique  
Saccharose  
Dioxyde de silice colloïdale  
Stéarate de magnésium (E572)  
Butylhydroxytoluène (E321)  
Amidon modifié (maïs)  
Silicate d'aluminium sodique (E554)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

18 mois.

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

À conserver dans la plaquette thermoformée d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

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

FOSAVANCE 70 mg/2 800 UI, comprimés

Plaquettes (aluminium/aluminium) dans des boîtes contenant 2, 4, 6 ou 12 comprimés.

FOSAVANCE 70 mg/5 600 UI, comprimés

Plaquettes (aluminium/aluminium) dans des boîtes contenant 2, 4 ou 12 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

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

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Pays-Bas

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

### FOSAVANCE 70 mg/2 800 UI, comprimés

EU/1/05/310/001 – 2 comprimés

EU/1/05/310/002 – 4 comprimés

EU/1/05/310/003 – 6 comprimés

EU/1/05/310/004 – 12 comprimés

### FOSAVANCE 70 mg/5 600 UI, comprimés

EU/1/05/310/006 – 2 comprimés

EU/1/05/310/007 – 4 comprimés

EU/1/05/310/008 – 12 comprimés

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 24 août 2005

Date de dernier renouvellement : 24 avril 2015

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

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>



## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du(des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Merck Sharp & Dohme BV  
Waarderweg 39  
2031 BN, Haarlem  
Pays-Bas

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Belgium

Vianex S.A.  
15<sup>th</sup> Km Marathonos Avenue  
Pallini 153 51, Greece

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le module 1.8.2. de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

### BOÎTE POUR FOSAVANCE 70 mg/2 800 UI

#### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

FOSAVANCE 70 mg/2 800 UI, comprimés  
acide alendronique/colécalciférol

#### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé contient 70 mg d'acide alendronique (sous forme monosodique trihydraté) et 70 microgrammes (2 800 UI) de colécalciférol (vitamine D<sub>3</sub>).

#### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chaque comprimé contient également du lactose et du saccharose. Voir la notice pour plus d'informations.

#### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

2 comprimés  
4 comprimés  
6 comprimés  
12 comprimés

#### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.  
Hebdomadaire.  
Voie orale.

**Prenez un comprimé une fois par semaine.**

Cochez le jour de la semaine le mieux adapté à votre programme :

LU  
MA  
ME  
JE  
VE  
SA  
DI

#### 6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

À conserver dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/05/310/001 (2 comprimés)  
EU/1/05/310/002 (4 comprimés)  
EU/1/05/310/003 (6 comprimés)  
EU/1/05/310/004 (12 comprimés)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

FOSAVANCE  
70 mg  
2 800 UI

<b>17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D</b>
--

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

<b>18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS</b>
--

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES POUR FOSAVANCE 70 mg/2 800 UI**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

FOSAVANCE 70 mg/2 800 UI, comprimés  
acide alendronique/colécalciférol

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Organon

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**



## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

### BOÎTE POUR FOSAVANCE 70 mg/5 600 UI

#### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

FOSAVANCE 70 mg/5 600 UI, comprimés  
acide alendronique/colécalciférol

#### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé contient 70 mg d'acide alendronique (sous forme monosodique trihydraté) et 140 microgrammes (5 600 UI) de colécalciférol (vitamine D<sub>3</sub>).

#### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chaque comprimé contient également du lactose et du saccharose. Voir la notice pour plus d'informations.

#### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

2 comprimés  
4 comprimés  
12 comprimés

#### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.  
Hebdomadaire.  
Voie orale.

**Prenez un comprimé une fois par semaine.**

Cochez le jour de la semaine le mieux adapté à votre programme :

LU  
MA  
ME  
JE  
VE  
SA  
DI

#### 6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

À conserver dans la plaquette d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/05/310/006 (2 comprimés)  
EU/1/05/310/007 (4 comprimés)  
EU/1/05/310/008 (12 comprimés)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

FOSAVANCE  
70 mg  
5 600 UI

<b>17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D</b>
--

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

<b>18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS</b>
--

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES POUR FOSAVANCE 70 mg/5 600 UI**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

FOSAVANCE 70 mg/5 600 UI, comprimés  
acide alendronique/colécalciférol

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Organon

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

<b>MENTIONS DEVANT FIGURER DANS L'EMBALLAGE EXTERIEUR (BOITE)</b>
---

<b>Carte d'instructions</b>
-----------------------------

**Informations importantes**

**Comment prendre FOSAVANCE, comprimés**

- 1. Prenez un comprimé une fois par semaine.**
- 2. Choisissez le jour de la semaine le mieux adapté à votre programme.** Au lever, le jour que vous aurez choisi, et avant de prendre vos premiers aliments, boissons ou autres médicaments, avalez un comprimé de **FOSAVANCE** (ne pas écraser ni croquer le comprimé, ni le laisser se dissoudre dans votre bouche) avec un grand verre d'eau (pas d'eau minérale).
- 3. Poursuivez vos activités matinales.** Vous pourrez vous asseoir, rester debout ou marcher tant que vous restez en position bien droite. Ne vous allongez pas, ne mangez pas, ne buvez pas ou ne prenez pas d'autres médicaments pendant au moins 30 minutes. Ne vous allongez pas jusqu'à l'absorption des premiers aliments de la journée.
- 4. Pensez à prendre FOSAVANCE une fois** par semaine, comme prévu au jour correspondant à votre choix initial, aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit.

**Si vous oubliez de prendre une dose,** prenez seulement un comprimé de **FOSAVANCE** le lendemain matin du jour où vous vous en êtes souvenu. *Ne prenez pas deux comprimés le même jour.* Reprenez votre traitement normalement une fois par semaine, comme prévu au jour correspondant à votre choix initial.

Il y a d'importantes informations complémentaires sur la façon de prendre **FOSAVANCE** dans la notice. Merci de les lire attentivement.

## **B. NOTICE**

## **Notice : information de l'utilisateur**

**FOSAVANCE 70 mg/2 800 UI, comprimés**  
**FOSAVANCE 70 mg/5 600 UI, comprimés**  
acide alendronique/colécalciférol

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- Il est particulièrement important de comprendre les informations de la rubrique 3 avant de prendre ce médicament.

### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que FOSAVANCE et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre FOSAVANCE
3. Comment prendre FOSAVANCE
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver FOSAVANCE
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que FOSAVANCE et dans quel cas est-il utilisé ?**

##### **Qu'est-ce que FOSAVANCE ?**

FOSAVANCE est un comprimé contenant deux substances actives, l'acide alendronique (communément appelé alendronate) et le colécalciférol connu sous le nom de vitamine D<sub>3</sub>.

##### **Qu'est-ce que l'alendronate ?**

L'alendronate appartient à une classe de médicaments non hormonaux appelés bisphosphonates. L'alendronate prévient la perte osseuse qui survient chez les femmes ménopausées, et aide la reconstruction de l'os. Il réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.

##### **Qu'est-ce que la vitamine D ?**

La vitamine D est un nutriment indispensable, nécessaire à l'absorption du calcium et au bon état des os. L'absorption du calcium provenant des aliments ne peut se faire correctement par l'organisme qu'en présence d'une quantité suffisante de vitamine D. Très peu d'aliments contiennent de la vitamine D. La source principale est l'exposition au soleil estival, permettant la production de vitamine D dans la peau. En vieillissant, la peau fabrique moins de vitamine D. Une quantité insuffisante de vitamine D peut entraîner une perte osseuse et une ostéoporose. Un déficit sévère en vitamine D peut provoquer une faiblesse musculaire qui peut entraîner des chutes et un plus grand risque de fractures.

##### **Pourquoi FOSAVANCE est-il utilisé ?**

Votre médecin vous a prescrit FOSAVANCE pour traiter votre ostéoporose et parce que vous présentez un risque d'insuffisance en vitamine D. Il réduit le risque de fractures de la colonne vertébrale et de la hanche chez la femme après la ménopause.

##### **Qu'est-ce que l'ostéoporose ?**

L'ostéoporose est caractérisée par une diminution de la densité et une fragilisation des os. Elle se produit fréquemment chez les femmes après la ménopause. À la ménopause, les ovaires arrêtent leur

production d'hormones féminines, les estrogènes, qui aident les femmes à conserver leur squelette sain. Il en résulte une perte osseuse et les os deviennent fragiles. Plus une femme est ménopausée tôt, plus le risque d'ostéoporose est grand.

Au début, l'ostéoporose n'entraîne généralement aucun symptôme. Cependant, si l'ostéoporose n'est pas traitée, des fractures peuvent survenir. Bien que celles-ci fassent mal la plupart du temps, les fractures osseuses vertébrales peuvent passer inaperçues jusqu'à ce qu'elles entraînent une diminution de la taille. Les fractures peuvent survenir lors des activités normales, quotidiennes telles que porter quelque chose, ou à la suite d'un traumatisme léger qui normalement ne provoqueraient pas de fracture de l'os. Les fractures surviennent généralement au niveau de la hanche, des vertèbres ou du poignet, et peuvent non seulement provoquer des douleurs mais peuvent aussi entraîner des problèmes considérables tels qu'une posture bloquée (« bosse de la douairière »), et une perte de mobilité.

### **Comment traiter l'ostéoporose ?**

En plus de votre traitement par FOSAVANCE, votre docteur peut vous suggérer de modifier votre mode de vie pour améliorer votre état, notamment en :

<i>Arrêtant de fumer</i>	Le tabagisme semble augmenter le taux de perte osseuse, et peut donc augmenter le risque de fracture.
<i>Faisant de l'exercice</i>	Tout comme les muscles, les os ont besoin d'exercice pour rester forts et sains. Consultez votre médecin avant de commencer tout programme sportif.
<i>Ayant une alimentation équilibrée</i>	Votre médecin peut vous conseiller en ce qui concerne votre alimentation ou la prise éventuelle de compléments alimentaires.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre FOSAVANCE ?**

### **Ne prenez jamais FOSAVANCE**

- si vous êtes allergique à l'acide alendronique, au colécalciférol ou à l'un des autres composants de ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6),
- si vous avez certains problèmes au niveau de l'œsophage (œsophage : tube qui relie la bouche à l'estomac) tels que rétrécissement ou difficulté à avaler,
- si vous ne pouvez pas vous tenir debout ou assise bien droite pendant au moins 30 minutes,
- si votre médecin vous a informée que vous aviez un taux faible de calcium dans le sang.

Si vous pensez correspondre à l'un de ces cas, ne prenez pas les comprimés. Informez d'abord votre médecin et suivez son conseil.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre FOSAVANCE si :

- vous êtes atteinte de problèmes rénaux,
- vous avez, ou avez eu récemment, des difficultés à avaler ou des problèmes digestifs,
- votre médecin vous a dit que vous aviez un œsophage de Barrett (une maladie associée à une modification des cellules qui recouvrent la partie inférieure de l'œsophage),
- vous avez été informée que vous avez des difficultés d'absorption des minéraux dans l'estomac ou les intestins (syndrome de malabsorption),
- vous avez une mauvaise santé dentaire, une maladie de la gencive, une extraction dentaire planifiée ou vous ne recevez pas de soins dentaires réguliers,
- vous avez un cancer,
- vous êtes traitée par chimiothérapie ou radiothérapie,
- vous prenez des inhibiteurs de l'angiogenèse (tels que bevacizumab ou thalidomide) utilisés dans le traitement du cancer,



- vous prenez des corticoïdes (tels que prednisone ou dexaméthasone) utilisés dans le traitement de pathologies telles que l'asthme, la polyarthrite rhumatoïde et les allergies sévères,
- vous êtes ou avez été fumeuse (car ceci peut augmenter le risque de problèmes dentaires).

Un examen dentaire pourra vous être conseillé avant de débiter le traitement par FOSAVANCE.

Il est important de maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire lorsque vous êtes traitée par FOSAVANCE. Vous devrez avoir des examens dentaires réguliers tout au long de votre traitement, et devrez contacter votre médecin ou votre dentiste si vous rencontrez des problèmes bucco-dentaires tels que dents mobiles, douleur ou gonflement.

Une irritation, inflammation ou ulcération de l'œsophage (œsophage : tube qui relie la bouche à l'estomac), souvent avec des symptômes de douleurs dans la poitrine, de brûlures d'estomac, de difficulté ou douleur pour avaler peuvent survenir, en particulier si les patientes ne boivent pas un grand verre d'eau et/ou si elles s'allongent moins de 30 minutes après avoir pris FOSAVANCE. Ces effets indésirables peuvent s'aggraver si les patientes continuent à prendre FOSAVANCE après l'apparition de ces symptômes.

### **Enfants et adolescents**

FOSAVANCE ne doit pas être administré aux enfants et adolescents de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et FOSAVANCE**

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

S'ils sont pris ensemble, les compléments calciques, les antiacides et certains médicaments administrés par voie orale, sont susceptibles d'interférer avec l'absorption de FOSAVANCE. Il est donc important de suivre les instructions de la rubrique 3 et d'attendre au moins 30 minutes avant de prendre un autre médicament ou complément alimentaire.

Certains médicaments qui traitent les rhumatismes ou les douleurs au long cours, appelés AINS (par exemple l'acide acétylsalicylique ou l'ibuprofène), peuvent causer des problèmes digestifs. Par conséquent, la prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante de ces médicaments avec FOSAVANCE.

L'absorption de la vitamine D contenue dans FOSAVANCE peut être diminuée par certains médicaments ou compléments alimentaires, notamment les substituts artificiels de matières grasses, les huiles minérales, les médicaments amaigrissants, l'orlistat, les hypocholestérolémiant, la cholestyramine et le colestipol. Les médicaments traitant les convulsions (comme la phénytoïne ou le phénobarbital) peuvent diminuer l'efficacité de la vitamine D. Un apport supplémentaire en vitamine D sera envisagé après une évaluation individuelle.

### **FOSAVANCE avec des aliments et boissons**

S'ils sont pris ensemble, les aliments et boissons (y compris l'eau minérale) sont susceptibles de rendre FOSAVANCE moins efficace. Il est donc important de suivre les instructions de la rubrique 3. Vous devez attendre au moins 30 minutes avant d'ingérer des aliments et boissons, excepté pour l'eau.

### **Grossesse et allaitement**

FOSAVANCE n'est indiqué que chez les femmes ménopausées. Vous ne devez pas prendre FOSAVANCE si vous pensez être ou êtes enceinte, ou si vous allaitez.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Des effets indésirables ont été rapportés avec FOSAVANCE (par exemple vision trouble, étourdissement et d'importantes douleurs osseuses, musculaires ou articulaires) qui pourraient modifier votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines (voir rubrique 4). Si vous ressentez l'un de ces effets indésirables, ne conduisez pas avant de vous sentir mieux.

**FOSAVANCE contient du lactose et du saccharose.**

Si votre médecin vous a informée que vous présentez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

**FOSAVANCE contient du sodium.**

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

**3. Comment prendre FOSAVANCE**

Veillez à toujours prendre FOSAVANCE en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

**Prenez un comprimé de FOSAVANCE une fois par semaine.**

Suivez ces instructions avec attention.

- 1) Choisissez le jour de la semaine le mieux adapté à votre programme. Chaque semaine, prenez un comprimé de FOSAVANCE le jour correspondant à votre choix initial.

Il est très important que vous suiviez les étapes 2, 3, 4 et 5 pour faciliter un passage rapide du comprimé de FOSAVANCE jusqu'à votre estomac et ainsi réduire le risque d'irritation de votre œsophage (œsophage : tube reliant la bouche à l'estomac).

- 2) Au lever et avant de prendre vos premiers aliments, boissons ou autres médicaments, avalez votre comprimé de FOSAVANCE en entier uniquement avec un grand verre d'eau du robinet (pas d'eau minérale) (minimum 200 ml) pour que FOSAVANCE soit absorbé de façon appropriée.
  - Ne pas prendre avec de l'eau minérale plate ou gazeuse.
  - Ne pas prendre avec du café ou du thé.
  - Ne pas prendre avec du jus de fruit ou du lait.

Ne pas écraser ni croquer ni laisser dissoudre le comprimé dans votre bouche en raison de la possibilité d'une ulcération de la bouche.

- 3) Après avoir avalé votre comprimé, ne vous allongez pas – restez en position bien droite (assise, debout, ou en marchant) – pendant au moins 30 minutes. Ne vous allongez pas jusqu'à l'absorption des premiers aliments de la journée.
- 4) Ne prenez pas FOSAVANCE au coucher ou avant de vous lever pour la journée.
- 5) Si vous ressentez une difficulté ou une douleur pour avaler, une douleur dans la poitrine, l'apparition ou l'aggravation de brûlures d'estomac, arrêtez de prendre FOSAVANCE et prévenez votre médecin.
- 6) Après avoir avalé votre comprimé de FOSAVANCE, attendez au moins 30 minutes avant de prendre vos premiers aliments, boissons ou autres médicaments de la journée, y compris des antiacides, un apport de calcium et de vitamines. FOSAVANCE n'est efficace que si vous le prenez à jeun.

**Si vous avez pris plus de FOSAVANCE que vous n'auriez dû**

Si par erreur vous prenez trop de comprimés, buvez un grand verre de lait et contactez immédiatement votre médecin. Ne vous faites pas vomir et ne vous allongez pas.

### **Si vous oubliez de prendre FOSAVANCE**

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez un comprimé de FOSAVANCE le lendemain matin du jour où vous vous en êtes souvenue. *Ne prenez pas deux comprimés le même jour.* Reprenez votre traitement d'un comprimé une fois par semaine, comme prévu au jour correspondant à votre choix initial.

### **Si vous arrêtez de prendre FOSAVANCE**

Il est important de prendre FOSAVANCE aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit. Comme on ne sait pas combien de temps vous devez prendre FOSAVANCE, vous devrez discuter périodiquement avec votre médecin de la nécessité de poursuivre ce traitement afin de déterminer si FOSAVANCE vous convient toujours.

Une carte d'instructions est incluse dans la boîte de FOSAVANCE. Elle contient des informations importantes vous rappelant comment prendre correctement FOSAVANCE.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Consultez votre médecin immédiatement** si vous ressentez un des effets indésirables suivants, qui pourrait être grave et pour lequel vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical urgent :

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- brûlures d'estomac ; difficulté ou douleur pour avaler ; ulcération de l'œsophage (œsophage : tube qui relie la bouche à l'estomac) qui peut entraîner des douleurs dans la poitrine, des brûlures d'estomac ou une difficulté ou une douleur pour avaler.

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- réactions allergiques telles que urticaire ; gonflement de la face, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge pouvant entraîner une difficulté à respirer ou avaler ; réactions cutanées sévères,
- douleur de la bouche et/ou de la mâchoire, gonflement ou ulcérations de la bouche, engourdissement ou sensation de lourdeur de la mâchoire, ou mobilité dentaire. Chacun de ces signes peut être révélateur d'une détérioration de l'os de la mâchoire (ostéonécrose) généralement associée à une cicatrisation retardée et une infection, souvent à la suite d'une extraction dentaire. Contactez votre médecin et votre dentiste si vous avez l'un de ces symptômes,
- une fracture inhabituelle de l'os de la cuisse peut survenir rarement, particulièrement chez des patientes traitées au long cours pour ostéoporose. Contactez votre médecin si vous ressentez une douleur, une faiblesse ou un inconfort au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne car cela peut être un signe précoce d'une possible fracture de l'os de la cuisse,
- douleurs osseuses, musculaires et/ou articulaires sévères.

Indéterminée (ne peut être calculée, à partir des données disponibles) :

- Fractures inhabituelles localisées ailleurs que sur l'os de la cuisse.

### **Les autres effets indésirables comprennent**

Très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10) :

- douleurs osseuses, musculaires et/ou articulaires parfois sévères.

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- gonflement des articulations,
- douleurs abdominales ; gêne au niveau de l'estomac ou éructation après le repas ; constipation ; sensation de lourdeur ou de ballonnement de l'estomac ; diarrhée ; flatulence,

- perte de cheveux ; démangeaisons,
- maux de tête ; étourdissement,
- fatigue ; gonflement des mains ou des jambes.

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- nausées ; vomissements,
- irritation ou inflammation de l'œsophage (œsophage : tube qui relie la bouche à l'estomac) ou de l'estomac,
- coloration noire ou aspect goudronneux des selles,
- vision trouble ; douleur ou rougeur des yeux,
- éruption ; rougeur de la peau,
- symptômes pseudo-grippaux transitoires tels que muscles douloureux, sensation de malaise général et parfois avec de la fièvre, généralement observés en début de traitement,
- trouble du goût.

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- symptômes d'hypocalcémie dont crampes musculaires ou spasmes et/ou des sensations de fourmillements dans les doigts et autour de la bouche,
- ulcère de l'estomac ou de l'intestin (parfois sévères ou avec saignement),
- rétrécissement de l'œsophage (œsophage : tube qui relie la bouche à l'estomac),
- éruption s'aggravant au soleil,
- ulcères de la bouche.

Très rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- consultez votre médecin si vous présentez des douleurs de l'oreille, des écoulements de l'oreille et/ou une infection de l'oreille. Il pourrait s'agir de signes de lésion osseuse de l'oreille.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver FOSAVANCE**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur la plaquette thermoformée après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver dans la plaquette thermoformée d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient FOSAVANCE**

Les substances actives sont l'acide alendronique et le colécalciférol (vitamine D<sub>3</sub>). Chaque comprimé de FOSAVANCE 70 mg/2 800 UI contient 70 mg d'acide alendronique (sous forme monosodique

trihydraté) et 70 microgrammes (2 800 UI) de colécalciférol (vitamine D<sub>3</sub>). Chaque comprimé de FOSAVANCE 70 mg/5 600 UI contient 70 mg d'acide alendronique (sous forme monosodique trihydraté) et 140 microgrammes (5 600 UI) de colécalciférol (vitamine D<sub>3</sub>).

Les autres composants sont la cellulose microcristalline (E460), le lactose anhydre (voir rubrique 2), les triglycérides à chaînes moyennes, la gélatine, la croscarmellose sodique, le saccharose (voir rubrique 2), la silice colloïdale, le stéarate de magnésium (E572), le butylhydroxytoluène (E321), l'amidon modifié (maïs), et le silicate d'aluminium sodique (E554).

### **Qu'est-ce que FOSAVANCE et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés de FOSAVANCE 70 mg/2 800 UI sont disponibles sous forme de comprimés en forme de gélule modifiée, blancs à blanc cassé, portant sur une face l'image d'un os et « 710 » sur l'autre face. Les comprimés de FOSAVANCE 70 mg/2 800 UI sont disponibles en boîtes contenant 2, 4, 6 ou 12 comprimés.

Les comprimés de FOSAVANCE 70 mg/5 600 UI sont disponibles sous forme de comprimés en forme de rectangle modifié, blancs à blanc cassé, portant sur une face l'image d'un os et « 270 » sur l'autre face. Les comprimés de FOSAVANCE 70 mg/5 600 UI sont disponibles en boîtes contenant 2, 4 ou 12 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Pays-Bas

#### **Fabricant**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

Organon Heist  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Belgium

Vianex S.A.  
15<sup>th</sup> Km Marathonos Avenue  
Pallini 153 51, Greece

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

Organon Belgium  
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)  
dpoc.benelux@organon.com

#### **Lietuva**

Organon Pharma B.V. Lithuania atstovybė Tel.:  
+370 52041693  
dpoc.lithuania@organon.com

#### **България**

Органон (И.А.) Б.В. -клон България  
Тел.: +359 2 806 3030  
dpoc.bulgaria@organon.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Organon Belgium  
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)  
dpoc.benelux@organon.com

**Česká republika**

Organon Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 233 010 300  
dpoc.czech@organon.com

**Danmark**

Organon Denmark ApS  
Tlf: +45 4484 6800  
info.denmark@organon.com

**Deutschland**

Organon Healthcare GmbH  
Tel.: 0800 3384 726 (+49(0) 89 2040022 10)  
dpoc.germany@organon.com

**Eesti**

Organon Pharma B.V. Estonian RO  
Tel: +372 66 61 300  
dpoc.estonia@organon.com

**Ελλάδα**

BIANEE A.E.  
Τηλ: +30 210 80091 11  
Mailbox@vianex.gr

**España**

Organon Salud, S.L.  
Tel: +34 91 591 12 79  
organon\_info@organon.com

**France**

Organon France  
Tél: +33 (0) 1 57 77 32 00

**Hrvatska**

Organon Pharma d.o.o.  
Tel: +385 1 638 4530  
dpoc.croatia@organon.com

**Ireland**

Organon Pharma (Ireland) Limited  
Tel: +353 15828260  
medinfo.ROI@organon.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Magyarország**

Organon Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 766 1963  
dpoc.hungary@organon.com

**Malta**

Organon Pharma B.V., Cyprus branch  
Tel: +356 2277 8116  
dpoc.cyprus@organon.com

**Nederland**

N.V. Organon  
Tel.: 00800 66550123  
(32 2 2418100)  
dpoc.benelux@organon.com

**Norge**

Organon Norway AS  
Tlf: +47 24 14 56 60  
info.norway@organon.com

**Österreich**

Organon Healthcare GmbH  
Tel: +49 (0) 89 2040022 10  
dpoc.austria@organon.com

**Polska**

Organon Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 105 50 01  
organonpolska@organon.com

**Portugal**

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: +351 218705500  
geral\_pt@organon.com

**România**

Organon Biosciences S.R.L.  
Tel: +40 21 527 29 90  
dpoc.romania@organon.com

**Slovenija**

Organon Pharma B.V., Oss, podružnica  
Ljubljana  
Tel: +386 1 300 10 80  
dpoc.slovenia@organon.com

**Slovenská republika**

Organon Slovakia s. r. o.  
Tel: +421 2 44 88 98 88  
dpoc.slovakia@organon.com

**Italia**

Organon Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 90259059  
dpoc.italy@organon.com

**Κύπρος**

Organon Pharma B.V., Cyprus branch  
Τηλ: +357 22866730  
dpoc.cyprus@organon.com

**Latvija**

Ārvalsts komersanta "Organon Pharma B.V."  
pārstāvniecība  
Tel: +371 66968876  
dpoc.latvia@organon.com

**Suomi/Finland**

Organon Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 29 170 3520  
dpoc.finland@organon.com

**Sverige**

Organon Sweden AB  
Tel: +46 8 502 597 00  
dpoc.sweden@organon.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Organon Pharma (UK) Limited  
Tel: +44 (0) 208 159 3593  
medicalinformationuk@organon.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}>**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>