

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Alendronate EG 70 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient à effet notoire: chaque comprimé contient 135,51 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Longueur: 12,90 mm, largeur: 7,25 mm. Comprimé blanc à blanc cassé ovale.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique.

L'alendronate réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est un comprimé de 70 mg par semaine.

Durée du traitement

La durée optimale du traitement par bisphosphonates pour l'ostéoporose n'a pas été établie. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement au cas par cas en fonction des bénéfices et des risques potentiels de l'acide alendronique, particulièrement après 5 ans ou plus de traitement.

Les patients doivent prendre un supplément de calcium et de vitamine D si leur régime alimentaire est inadéquat (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Personnes âgées

Les études cliniques n'ont révélé aucune différence liée à l'âge concernant les profils d'efficacité ou de sécurité de l'alendronate. Aucune adaptation posologique n'est donc nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients dont le taux de filtration glomérulaire (TFG) est supérieur à 35 ml/min. L'utilisation de l'alendronate n'est pas recommandée

chez les patients présentant une insuffisance rénale si le TFG est inférieur à 35 ml/min, étant donné qu'il n'existe pas d'expérience à ce sujet.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Population pédiatrique

L'alendronate monosodique n'est pas recommandé pour l'utilisation chez les enfants de moins de 18 ans en raison du manque de données suffisantes sur la sécurité et l'efficacité en cas d'affections associées à l'ostéoporose pédiatrique (voir aussi rubrique 5.1).

Les comprimés d'Alendronate EG 70 mg n'ont pas été étudiés dans le traitement de l'ostéoporose induite par des glucocorticoïdes.

Mode d'administration

Voie orale uniquement.

Pour obtenir une absorption satisfaisante de l'alendronate

Les comprimés d'acide alendronique doivent être pris 30 minutes au moins avant la prise du premier aliment, première boisson ou premier autre médicament de la journée, avec de l'eau pure uniquement. Les autres boissons (y compris l'eau minérale), aliments et certains médicaments sont susceptibles de diminuer l'absorption de l'alendronate (voir rubrique 4.5).

Pour faciliter le passage dans l'estomac et donc réduire le risque d'irritation/d'effets indésirables locaux et dans l'œsophage (voir rubrique 4.4) :

- Les comprimés d'acide alendronique ne doivent être avalés qu'au réveil le matin avec un grand verre d'eau (200 ml au minimum).
- Les comprimés d'acide alendronique doivent être avalés entiers. Les patients ne peuvent ni écraser, ni mâcher, ni laisser dissoudre les comprimés dans la bouche en raison du risque d'ulcération oropharyngée.
- Les patients ne peuvent pas s'allonger avant leur premier aliment de la journée, qui doit être pris au moins 30 minutes après la prise du comprimé.
- Les patients ne peuvent pas s'allonger durant au moins 30 minutes après la prise des comprimés d'acide alendronique.
- Les comprimés d'acide alendronique ne peuvent pas être pris à l'heure du coucher ou avant le réveil.

4.3 Contre-indications

- Anomalies œsophagiennes et autres facteurs qui retardent la vidange œsophagienne, tels qu'une sténose ou une achalasia.
- Incapacité à se tenir en position debout ou assise pendant au moins 30 minutes.
- Hypersensibilité à la substance active, à d'autres bisphosphonates ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypocalcémie.

Voir également rubrique 4.4.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'alendronate peut provoquer une irritation locale de la muqueuse gastro-intestinale supérieure. Étant donné le risque d'aggravation de la maladie sous-jacente, la prudence est de mise si l'alendronate est administré à des patients atteints de troubles évolutifs du tractus gastro-intestinal supérieur, tels qu'une dysphagie, une maladie œsophagienne, une gastrite, une duodénite, des ulcères, ou en cas d'antécédents récents (au cours de l'année précédente) de maladie gastro-intestinale majeure telle qu'un ulcère gastroduodénal, une hémorragie gastro-intestinale évolutive ou une intervention

chirurgicale du tractus gastro-intestinal supérieur autre qu'une pyloroplastie (voir rubrique 4.3). Chez les patients présentant un œsophage de Barrett connu, les prescripteurs doivent évaluer les bénéfices et risques potentiels de l'alendronate en fonction du patient individuel.

Des réactions œsophagiennes (parfois graves et nécessitant une hospitalisation) telles qu'une œsophagite, des ulcères œsophagiens ou des érosions œsophagiennes, dans de rares cas suivis d'une sténose œsophagienne, ont été rapportés chez des patients recevant de l'alendronate. Les médecins doivent donc être vigilants quant à l'apparition de tout signe ou symptôme indicateur d'une réaction œsophagienne éventuelle. Les patients doivent être informés que la prise d'alendronate doit être interrompue et qu'ils doivent consulter un médecin s'ils présentent des symptômes d'irritation œsophagienne tels qu'une dysphagie, une odynophagie, des douleurs rétrosternales ou l'apparition ou l'aggravation de brûlures d'estomac.

Le risque d'effets indésirables œsophagiens graves semble être plus important chez les patients qui ne prennent pas l'alendronate correctement et/ou continuent à prendre l'alendronate après avoir développé des symptômes évocateurs d'une irritation œsophagienne. Il est très important que des instructions complètes relatives à l'administration soient données aux patients et comprises par ceux-ci (voir rubrique 4.2). Les patients doivent être informés que le risque de troubles œsophagiens peut augmenter s'ils ne suivent pas ces instructions.

Malgré le fait qu'aucune augmentation du risque n'a été observée au cours des essais cliniques de grande ampleur, de rares cas d'ulcères gastriques et duodénaux ont été rapportés (après la commercialisation), dont certains étaient graves et présentaient des complications. Une relation de cause à effet ne peut être exclue (voir rubrique 4.8).

Une ostéonécrose de la mâchoire

Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à une extraction dentaire et/ou à une infection locale (y compris l'ostéomyélite), a été rapportée chez des patients atteints d'un cancer et recevant des traitements qui consistaient principalement en bisphosphonates administrés par voie intraveineuse. Beaucoup de ces patients suivaient également une chimiothérapie et un traitement par corticoïdes. Une ostéonécrose de la mâchoire a également été rapportée chez des patients atteints d'ostéoporose et traités avec des bisphosphonates oraux.

Tenir compte des facteurs de risque suivants lorsqu'on évalue le risque individuel du patient à développer une ostéonécrose de la mâchoire:

- puissance du bisphosphonate (la plus élevée étant celle de l'acide zolédronique), voie d'administration (voir ci-dessus) et dose cumulative
- cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticostéroïdes, inhibiteurs de l'angiogenèse, tabagisme
- antécédents de maladie dentaire, mauvaise hygiène bucco-dentaire, maladie parodontale, interventions dentaires invasives et prothèses dentaires mal ajustées

Un examen dentaire avec soins dentaires préventifs appropriés devrait être envisagé avant le traitement par bisphosphonates oraux chez les patients ayant un mauvais état dentaire.

Lors du traitement, ces patients devraient si possible éviter les interventions dentaires invasives. Chez les patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire lors du traitement par bisphosphonates, une intervention chirurgicale dentaire pourrait aggraver le problème. Pour les patients nécessitant une intervention dentaire, il n'y a pas de données qui suggèrent que l'arrêt du traitement par bisphosphonates réduit le risque d'ostéonécrose de la mâchoire.

L'évaluation clinique par le médecin traitant devrait déterminer le plan de traitement de chaque patient sur la base d'une estimation individuelle du rapport bénéfice/risque.

Pendant le traitement par bisphosphonates, inciter tous les patients à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire, à réaliser des examens dentaires réguliers et à rapporter tout symptôme bucco-dentaire tel qu'une mobilité dentaire, une douleur ou un gonflement.

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

Des douleurs au niveau des os, des articulations et/ou des muscles ont été rapportées chez les patients prenant des bisphosphonates. Après la mise sur le marché du médicament, ces symptômes ont été rarement sévères et/ou ont rarement altéré les capacités du patient (voir rubrique 4.8).

Le délai d'apparition des symptômes variait d'un jour à quelques mois après l'initiation du traitement. Chez la plupart des patients, les symptômes disparaissaient après l'arrêt du traitement. Chez un sous-groupe de patients les symptômes ont réapparu après une nouvelle administration du même médicament ou d'un autre bisphosphonate.

Fractures atypiques du fémur

Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patients traités au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur du dessous du petit trochanter jusqu'au dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certains patients présentent une douleur dans la cuisse ou l'aîne, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire. Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. L'arrêt du traitement par bisphosphonates chez les patients chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée, doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour le patient.

Durant le traitement par bisphosphonates, les patients doivent être informés que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne doit être rapportée et tous les patients présentant de tels symptômes devront être examinés pour rechercher une fracture fémorale atypique.

Au cours de l'expérience post-marketing, de rares cas de réactions cutanées sévères ont été rapportés et incluaient un syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique.

Les patients doivent être informés qu'en cas d'oubli d'une dose d'Alendronate EG, ils doivent prendre un comprimé le lendemain matin du jour où ils réalisent leur oubli. Ils ne doivent pas prendre deux comprimés le même jour, mais ils doivent revenir à la prise d'un comprimé par semaine, en se basant sur le jour initialement choisi.

L'utilisation d'alendronate est déconseillée chez les patients ayant une altération de la fonction rénale si la GFR est inférieure à 35 ml/min (voir rubrique 4.2).

Prendre en considération les causes d'ostéoporose autres qu'un déficit en œstrogènes et l'âge.

Corriger l'hypocalcémie avant de débiter le traitement par alendronate (voir rubrique 4.3). Traiter également de manière efficace les autres troubles du métabolisme osseux (tels qu'un déficit en vitamine D et une hypoparathyroïdie) avant de débiter le traitement par alendronate. Chez les patients ayant ces affections, surveiller la calcémie et les symptômes d'hypocalcémie pendant le traitement par alendronate.

En raison des effets positifs de l'alendronate sur l'augmentation de la minéralisation osseuse, une réduction de la calcémie et des taux sériques de phosphate peut survenir, en particulier chez les patients prenant des glucocorticoïdes, qui peuvent présenter une diminution de l'absorption de calcium. Cette réduction des taux de calcium et de phosphate est généralement légère et

asymptomatique. Néanmoins, dans de rares cas, une hypocalcémie symptomatique a été rapportée. Elle s'est parfois avérée sévère et survenait souvent chez des patients ayant des facteurs de prédisposition (p. ex., hypoparathyroïdie, déficit en vitamine D et malabsorption du calcium). Il est donc particulièrement important de s'assurer que les patients prenant des glucocorticoïdes aient un apport adéquat de calcium et de vitamine D.

Excipients

Lactose: Les patients présentant 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 comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

En cas de prise concomitante, il est probable que les aliments et les boissons (y compris l'eau minérale), les suppléments de calcium, les antiacides et certains médicaments oraux affectent l'absorption de l'alendronate. Après l'administration de l'alendronate, les patients doivent donc attendre au moins 30 minutes avant de prendre tout autre médicament oral (voir rubrique 4.2 et 5.2).

Etant donné que l'utilisation des AINS est associée à des irritations gastro-intestinales, la prudence est de rigueur lors de l'utilisation concomitante avec l'alendronate.

Aucune autre interaction médicamenteuse significative sur le plan clinique n'est attendue. Lors des essais cliniques, un certain nombre de patientes ont reçu des oestrogènes (par voie intra-vaginale, transdermique ou orale) en concomitance avec l'alendronate. Aucun effet indésirable n'a pu être lié à l'association des traitements.

Aucune étude d'interaction spécifique n'a été réalisée, mais lors des essais cliniques, l'alendronate a été administré en même temps qu'un certain nombre d'autres médicaments couramment prescrits, sans aucune donnée d'interactions défavorables sur le plan clinique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'alendronate ne peut pas être utilisé pendant la grossesse. Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'alendronate chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets délétères directs sur la gestation, le développement embryonnaire/foetal ou le développement post-natal. Administré à des rates gravides, l'alendronate a provoqué une dystocie liée à une hypocalcémie (voir rubrique 5.3).

Allaitement

On ne sait pas si l'alendronate est excrété dans le lait maternel chez la femme. L'alendronate ne peut pas être utilisé pendant l'allaitement.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, certains effets indésirables rapportés avec l'acide alendronique peut, chez certains patients, avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les réactions individuelles sur l'acide alendronique peut varier (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Dans une étude menée sur un an comprenant des femmes post-ménopausées souffrant d'ostéoporose, les profils de sécurité globaux pour l'alendronate à raison de 70 mg une fois par semaine (n=519), et pour l'alendronate 10 mg/jour (n=370) étaient similaires.

Dans deux études d'une durée de trois ans réalisées de façon quasiment identique chez des femmes ménopausées (alendronate 10 mg: n = 196; placebo: n = 397), les profils de sécurité globaux de l'alendronate 10 mg/jour et du placebo étaient similaires.

Les effets indésirables rapportés par les investigateurs comme éventuellement, probablement ou incontestablement liés au médicament sont présentés ci-dessous s'ils se sont produits dans $\geq 1\%$ de l'un des groupes de traitement au cours de l'étude d'une année ou chez $\geq 1\%$ des patients traités par alendronate 10 mg/jour et avec une incidence plus élevée que chez les patients traités par le placebo dans les études d'une durée de trois ans.

	<i>Etude sur un an</i>		<i>Études sur trois ans</i>	
	<i>Alendronate, 70 mg une fois par semaine (n=519) %</i>	<i>Alendronate 10 mg/jour (n=370) %</i>	<i>Alendronate 10 mg/jour (n = 196) %</i>	<i>Placebo (n = 397) %</i>
<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
Distension abdominale	1,0	1,4	1,0	0,8
Constipation	0,8	1,6	3,1	1,8
Diarrhées	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
Ulcère œsophagien	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Musculo-squelettiques</i>				
Douleurs musculo-squelettiques (os, muscle ou articulations)	2,9	3,2	4,1	2,5
Crampes musculaires	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Neurologiques</i>				
Céphalée	0,4	0,3	2,6	1,5

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés dans des essais cliniques et/ou après la mise sur le marché:

Dans cette rubrique, les fréquences des effets indésirables sont définies comme suit: 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 ($< 1/10.000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire:

Rare: Réactions d'hypersensibilité, y compris l'urticaire et l'angio-œdème.

Troubles du métabolisme et de la nutrition:

Rare: Hypocalcémie symptomatique, souvent en association avec des affections prédisposées §

Affections du système nerveux:

Fréquent: Céphalées, étourdissements †.

Peu fréquent: Dysgueusie †.

Affections oculaires:

Peu fréquent: Inflammation oculaire (uvéite, sclérite, épisclérite).

Affections de l'oreille et du labyrinthe:

Fréquent: Vertiges †.

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

Affections gastro-intestinales:

Fréquent: douleurs abdominales, dyspepsie, constipation, diarrhées, flatulence, ulcère œsophagien*, dysphagie*, distension abdominale, régurgitation acide.

Peu fréquent: nausées, vomissements, gastrite, œsophagite*, érosions œsophagiennes*, méléna †.

Rare: sténose œsophagienne*, ulcération oro-pharyngée*, PUS (perforations, ulcères, saignements) § du tractus gastro-intestinal supérieur.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

Fréquent: Alopécie†, prurit †

Peu fréquent: Eruption, érythème.

Rare: Eruption cutanée avec photosensibilité, réactions cutanées graves comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique ‡.

Affections musculo-squelettiques et systémiques:

Très fréquent : douleur musculo-squelettique (os, muscles ou articulations), parfois sévère †§.

Fréquent: gonflement articulaire †

Rare: Ostéonécrose de la mâchoire ‡§, fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effet indésirable de classe des bisphosphonates) †

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

Fréquent: Asthénie †, œdème périphérique †.

Peu fréquent: Symptômes transitoires comme lors d'une réaction en phase aiguë (myalgie, malaise et, rarement, fièvre), survenant typiquement au début du traitement †.

§ Voir rubrique 4.4

† Au cours des études cliniques, la fréquence était similaire dans les groupes médicament et placebo.

* Voir rubriques 4.2 et 4.4

‡ Cette réaction indésirable a été identifiée au cours de la surveillance post-marketing. La fréquence rare a été estimée sur base des études cliniques pertinentes.

† Identifié au cours de l'expérience post-marketing.

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:

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)

CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Surdosage

Une hypocalcémie, une hypophosphatémie et des effets indésirables liés au tractus gastro-intestinal supérieur tels que troubles digestifs, aigreurs d'estomac, œsophagite, gastrite ou ulcère peuvent se produire en cas de surdosage oral.

Aucune information spécifique n'est disponible concernant le traitement d'un surdosage d'alendronate. Du lait ou des antiacides doivent être administrés pour lier l'alendronate. En raison du risque d'irritation œsophagienne, le vomissement ne doit pas être provoqué et le patient doit être maintenu en position verticale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: médicaments destinés au traitement des maladies osseuses, bisphosphonates, code ATC: M05BA04

Mécanisme d'action

La substance active de ce médicament, l'alendronate monosodique trihydraté, est un bisphosphonate qui inhibe la résorption osseuse ostéoclastique sans aucun effet direct sur la formation osseuse. Des études précliniques ont démontré une localisation préférentielle de l'alendronate dans des sites de résorption active. L'activité des ostéoclastes est inhibée, mais ni leur formation ni leur fixation ne sont affectées. La qualité de l'os formé pendant un traitement par alendronate est normale.

Efficacité et sécurité cliniques

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique

L'ostéoporose se définit comme une densité minérale osseuse (DMO) du rachis ou de la hanche à 2,5 écarts types en dessous de la valeur moyenne d'une population jeune normale ou comme une fracture antérieure due à une fragilité, indépendamment de la densité minérale osseuse.

Une étude multicentrique menée sur un an comprenant des femmes post-ménopausées souffrant d'ostéoporose a montré que les comprimés d'alendronate administrés une fois par semaine (n=519) et les comprimés de 10 mg d'alendronate par jour (n=370) sont thérapeutiquement équivalents. Dans le groupe recevant 70 mg une fois par semaine, l'augmentation moyenne de la DMO du rachis lombaire par rapport à la valeur de départ après un an était de 5,1 % (95 % intervalle de confiance: 4,8 % - 5,4 %) et dans le groupe recevant 10 mg par jour de 5,4 % (95 % intervalle de confiance: 5,0 % - 5,8 %). Les augmentations moyennes de la DMO dans le groupe recevant 70 mg une fois par semaine et dans

le groupe recevant 10 mg une fois par jour étaient de 2,3 % et 2,9 % respectivement dans le col du fémur et de 2,9 % et 3,1 % respectivement dans l'os coxal entier. Les deux groupes traités ont également montré une augmentation similaire de la DMO dans d'autres parties du squelette.

Les effets de l'alendronate sur la DMO et l'incidence des fractures chez les femmes ménopausées ont été étudiés dans deux études d'efficacité initiales de conduite identique (n = 994), et dans le *Fracture Intervention Trial (Essai d'intervention sur les fractures)* (FIT: n = 6459).

Dans les études d'efficacité initiales, les augmentations de la DMO avec l'alendronate 10 mg par jour par rapport au placebo après trois ans étaient de 8,8 %, 5,9 % et 7,8 % pour le rachis, le col du fémur et le trochanter respectivement. La DMO totale a également augmenté de manière significative. Chez les patients traités par alendronate, la proportion de patients ayant souffert d'une ou de plusieurs fractures vertébrales a diminué de 48 % (alendronate 3,2 % contre placebo 6,2 %). Au cours de la prolongation de deux ans de ces études, la DMO du rachis et du trochanter a continué à augmenter. En outre, la DMO du col du fémur et du corps entier s'est maintenue.

L'étude FIT comprenait deux essais contrôlés contre placebo dans lesquels l'alendronate a été administré quotidiennement (5 mg par jour pendant deux ans et 10 mg par jour pendant une à deux années supplémentaires).

- FIT 1: étude d'une durée de trois ans menée auprès de 2027 patients ayant eu au moins une fracture (tassement) vertébrale au départ. Dans cette étude, l'administration quotidienne d'alendronate a réduit l'incidence d'au moins une nouvelle fracture vertébrale de 47 % (alendronate 7,9 % contre placebo 15,0 %). En outre, une réduction statistiquement significative de l'incidence de fractures de la hanche a été confirmée (1,1 % contre 2,2 %, soit une réduction de 51 %).
- FIT 2: étude d'une durée de quatre ans menée auprès de 4432 patients présentant une masse osseuse faible mais n'ayant eu aucune fracture vertébrale au début de l'étude. Dans cette étude, lors d'une analyse du sous-groupe des femmes ostéoporotiques (37 % de la population totale qui répondait à la définition de l'ostéoporose donnée ci-dessus), une différence significative a été observée dans l'incidence des fractures de la hanche (alendronate 1,0 % contre placebo 2,2 %, soit une réduction de 56 %) et dans l'incidence d'au moins une fracture vertébrale (2,9 % contre 5,8 %, soit une réduction de 50 %).

Population pédiatrique

L'alendronate monosodique a été étudié chez un nombre limité de patients de moins de 18 ans atteints d'ostéogénèse imparfaite. Les résultats sont insuffisants pour soutenir l'utilisation de l'alendronate monosodique chez les patients pédiatriques atteints d'ostéogénèse imparfaite.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Par rapport à une dose de référence administrée par voie intraveineuse, la biodisponibilité orale moyenne de l'alendronate chez la femme était de 0,64 % pour les doses comprises entre 5 et 70 mg administrées à jeun après la nuit et deux heures avant un petit-déjeuner normalisé. La biodisponibilité avait diminué à une valeur estimée de 0,46 % et 0,39 % lorsque l'alendronate était administré une heure ou une demi-heure avant un petit-déjeuner normalisé.

Dans les études réalisées sur l'ostéoporose, l'alendronate était efficace lorsqu'il avait été administré au moins 30 minutes avant le premier repas ou la première boisson de la journée. La biodisponibilité était négligeable, que l'alendronate fût administré au cours d'un petit-déjeuner normalisé ou dans les deux heures suivantes. L'administration concomitante d'alendronate avec du café ou du jus d'orange a réduit sa biodisponibilité d'environ 60 %. Chez les individus sains, l'administration de prednisone par voie orale (20 mg trois fois par jour pendant cinq jours) n'a entraîné aucune modification cliniquement significative de la biodisponibilité orale de l'alendronate (augmentation moyenne comprise entre 20 % et 44 %).

Distribution

Les études réalisées chez le rat montrent qu'après une administration intraveineuse de 1 mg/kg, l'alendronate est d'abord distribué dans les tissus mous, mais ensuite rapidement redistribué dans le squelette ou excrété dans les urines. Le volume de distribution moyen à l'équilibre, os non compris, est d'au moins 28 litres chez l'homme. Après administration orale de doses thérapeutiques, les concentrations plasmatiques du médicament sont trop faibles pour permettre une détection analytique (< 5 ng/ml). La liaison aux protéines plasmatiques chez l'homme est d'environ 78 %.

Biotransformation

Il n'existe aucune donnée indiquant que l'alendronate est métabolisé chez l'animal ou chez l'homme.

Elimination

Après administration par voie intraveineuse d'une dose unique d'alendronate (¹⁴C), environ 50 % de la radioactivité étaient excrétés dans les urines dans les 72 heures et peu ou aucune radioactivité n'a été retrouvée dans les selles. Après une administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 10 mg, la clairance rénale de l'alendronate était de 71 ml/min, et la clairance systémique ne dépassait pas 200 ml/min. Les concentrations plasmatiques ont chuté de plus de 95 % dans les 6 heures qui ont suivi l'administration intraveineuse. On estime que la demi-vie terminale chez l'homme est supérieure à dix ans, ce qui reflète 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, et n'est donc pas considéré comme substance interférant avec l'excrétion d'autres médicaments par ces systèmes chez l'homme.

Caractéristiques des patients

Les études précliniques montrent que le médicament qui ne s'est pas déposé dans les os est rapidement excrété dans les urines. Aucune donnée relative à une saturation de la captation osseuse n'a été constatée après un dosage chronique avec administration par voie intraveineuse de doses cumulatives maximales de 35 mg/kg chez l'animal. Bien qu'aucune donnée clinique ne soit disponible, il est probable que, tout comme chez l'animal, l'élimination de l'alendronate par le rein soit réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale. Par conséquent, une accumulation légèrement plus élevée d'alendronate dans les os peut être attendue chez les patients qui présentent une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études conventionnelles de toxicologie générale, de génotoxicité et de cancérogénicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études menées chez la rate ont montré que le traitement par alendronate pendant la grossesse était associé à une dystocie au cours de la parturition, laquelle était liée à une hypocalcémie. Les études dans lesquelles des doses élevées ont été administrées à des rats ont montré une augmentation de l'incidence de formation osseuse incomplète chez le fœtus. La pertinence de cette constatation pour l'être humain est inconnue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Lactose monohydraté
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquettes triplex (PVC/PE/PVDC/AL): 4 ans
Sachets en aluminium: 3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont fournis sous plaquettes triplex (PVC/PE/PVDC/AL) contenant 2, 4, 8, 12, 14, 24 et 40 comprimés ou sous sachets en aluminium contenant 2, 4, 8, 12, 14, 24, 40 et 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b 22
1020 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE283324 (plaquette)
BE541431 (sachet)

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

Date de première autorisation: 22/05/2006
Date de dernier renouvellement: 02/06/2010

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 02/2022
Date de mise à jour du texte: 11/2021