

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Alendronate Teva 70 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 70 mg d'acide alendronique (sous forme de 81,2 mg d'alendronate sodique monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Comprimés plats et ronds, blancs à blanc cassé, présentant des bords biseautés et portant sur une face un « T » gravé en creux, l'autre face étant lisse.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Alendronate Teva est indiqué chez l'adulte dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Il réduit le risque de fractures des vertèbres et de la hanche.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée est d'un comprimé de 70 mg, une fois par semaine.

Les patientes doivent être averties que si elles oublient une dose d'Alendronate Teva 70 mg, elles doivent prendre un comprimé le lendemain matin du jour où elles s'en aperçoivent. Elles ne doivent pas prendre deux comprimés le même jour, mais doivent revenir à la prise hebdomadaire du comprimé en se basant le jour choisi initialement.

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

Personnes âgées

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

Insuffisance rénale

Aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patientes ayant un taux de filtration glomérulaire > 35 ml/min. En raison d'un manque d'expérience, l'alendronate n'est pas recommandé chez les patientes présentant une insuffisance rénale caractérisée par un taux de filtration glomérulaire < 35 ml/min.

Patients pédiatriques

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

Mode d'administration

Voie orale.

Mesures à prendre pour obtenir une absorption adéquate de l'alendronate :

Alendronate Teva 70 mg comprimés ne peut être pris qu'avec de l'eau de distribution (eau du robinet), au moins une demi-heure avant le premier repas, la première boisson ou le premier médicament de la journée. Les autres boissons (y compris l'eau minérale), les aliments et certains médicaments peuvent réduire l'absorption de l'alendronate (voir rubrique 4.5).

Mesures à prendre pour le passage dans l'estomac et donc réduire le risque potentiel d'irritation ou d'effets indésirables locaux et œsophagiens (voir rubrique 4.4) :

- Alendronate Teva 70 mg comprimés ne peut être pris qu'immédiatement après le lever, avec un verre complet d'eau du robinet (minimum 200 ml).
- Les comprimés d'Alendronate Teva ne doivent s'avaler qu'entiers. Vu le risque d'ulcération oropharyngée, les patientes ne doivent pas écraser ni mâcher les comprimés ni les laisser fondre dans la bouche.
- Pendant les 30 minutes suivant la prise d'Alendronate Teva 70 mg comprimés et jusqu'à l'absorption des premiers aliments de la journée, les patientes ne peuvent pas s'allonger.
- Alendronate Teva 70 mg comprimés ne doit pas être pris avant le coucher ni le matin avant le lever.

Lorsque l'apport alimentaire s'avère insuffisant, les patientes doivent recevoir des suppléments en calcium et en vitamine D (voir rubrique 4.4).

Alendronate Teva 70 mg n'a pas été étudié dans le traitement de l'ostéoporose induite par des glucocorticoïdes.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Anomalies de l'œsophage et autres facteurs pouvant ralentir la vidange de l'œsophage, tels qu'une sténose ou une achalasie.
- Le fait de ne pas pouvoir se tenir en position verticale (assise ou debout) pendant au moins 30 minutes.
- Hypocalcémie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets indésirables oeso-gastro-intestinaux supérieurs

L'alendronate peut provoquer une irritation locale de la muqueuse gastro-intestinale supérieure. Vu l'existence d'un risque d'aggravation de la pathologie sous-jacente, la prudence est de rigueur lorsqu'on administre l'alendronate aux patientes ayant une affection gastro-intestinale supérieure active (telle qu'une dysphagie, une affection de l'œsophage, une gastrite, une duodénite ou un ulcère) ou présentant des antécédents récents (dans l'année précédente) d'affection gastro-intestinale (telle qu'un ulcère peptique), d'hémorragie gastro-intestinale active ou de chirurgie digestive supérieure, autre qu'une pyloroplastie (voir rubrique 4.3). Chez les patients ayant un œsophage de Barrett connu, les prescripteurs doivent évaluer les bénéfices et les risques potentiels de l'alendronate d'une manière individuelle pour chaque patient.

Chez des patientes traitées par alendronate, on a mentionné des réactions œsophagiennes (parfois sévères et menant à une hospitalisation), telles qu'une œsophagite, des ulcères œsophagiens et des érosions œsophagiennes, avec rarement une sténose œsophagienne consécutive. Les médecins doivent donc être attentifs à la survenue de symptômes objectifs ou subjectifs pouvant indiquer une éventuelle réaction œsophagienne. Il faut donner des instructions aux patientes, afin qu'elles arrêtent la prise d'alendronate, et les mettre sous traitement médical si elles présentent des symptômes d'irritation œsophagienne, tels que : dysphagie, douleur à la déglutition ou douleur rétrosternale, apparition ou aggravation de brûlures rétrosternales (voir rubrique 4.8).

Le risque d'effets indésirables œsophagiens sévères semble plus élevé chez les patientes ne prenant pas correctement l'alendronate et/ou chez les patientes poursuivant l'utilisation d'alendronate après la survenue de symptômes indiquant une irritation œsophagienne. Il est donc très important de fournir à la patiente des instructions complètes concernant l'administration et de s'assurer également de la bonne compréhension de ces instructions (voir rubrique 4.2). Il faut informer les patientes que le non-respect de ces instructions peut accroître le risque de problèmes œsophagiens.

Même si, au cours d'études à grande échelle, on n'a observé aucune augmentation du risque, on a mentionné depuis l'introduction du médicament quelques cas d'ulcère gastrique et d'ulcère duodéal, parfois sévères et associés à des complications (voir rubrique 4.8).

Ostéonécrose de la mâchoire

Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à l'extraction d'une dent et/ou à une infection locale (y compris l'ostéomyélite) a été rapportée chez des patientes cancéreuses qui ont reçu un traitement par des bisphosphonates principalement administrés par voie intraveineuse. Un grand nombre de ces patientes recevaient également une chimiothérapie et des corticoïdes. L'ostéonécrose de la mâchoire a également été rapportée chez des patientes présentant une ostéoporose et recevant des bisphosphonates par voie orale.

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

Il convient d'envisager de pratiquer un examen dentaire et de prendre les mesures préventives qui s'imposent avant un traitement oral par les bisphosphonates chez les patientes ayant un mauvais état dentaire.

Si possible, ces patientes doivent éviter toute intervention dentaire invasive pendant le traitement. Une intervention de chirurgie dentaire risque d'exacerber l'ostéonécrose de la mâchoire développée chez les patientes sous traitement par les bisphosphonates. Pour les patientes nécessitant des interventions dentaires, on ne dispose d'aucune donnée suggérant que l'arrêt du traitement par les bisphosphonates réduit le risque d'ostéonécrose de la mâchoire.

Le médecin traitant se fondera sur son jugement clinique pour orienter la prise en charge de chaque patiente en fonction de l'évaluation individuelle du rapport risque/bénéfice.

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.

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

Fractures atypiques du fémur

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

Durant le traitement par bisphosphonates, les patientes doivent être informées que toute douleur au

niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne doit être rapportée et toutes les patientes présentant de tels symptômes devront être examinées pour rechercher une fracture fémorale atypique.

Insuffisance rénale

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

Métabolisme osseux et minéral

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

L'hypocalcémie doit être corrigée avant de commencer le traitement avec de l'alendronate (voir rubrique 4.3). De même, les autres troubles du métabolisme osseux (tels que les déficits en vitamine D et l'hypoparathyroïdisme) doivent être efficacement corrigés avant de commencer le traitement par ce médicament. Chez les patientes présentant ces troubles, la calcémie et les symptômes d'hypocalcémie doivent être surveillés lors du traitement par Alendronate Teva.

En raison des effets positifs de l'alendronate sur la masse osseuse, une diminution de la calcémie et de la phosphorémie peut survenir plus particulièrement chez les patientes prenant des glucocorticoïdes chez lesquelles l'absorption du calcium peut être diminuée. Elle est habituellement faible et asymptomatique. Cependant, il y a eu des cas d'hypocalcémie symptomatique, parfois sévères et souvent survenus chez des patientes ayant un terrain prédisposé (par exemple: hypoparathyroïdisme, déficit en vitamine D et malabsorption du calcium).

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

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

Excipient

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'interactions

En cas de prise concomitante, les aliments et les boissons (y compris l'eau minérale), les suppléments en calcium, les antiacides et certains médicaments oraux peuvent influencer l'absorption de l'alendronate. Les patientes ayant pris l'alendronate doivent donc attendre au moins une demi-heure avant de prendre un autre médicament (voir rubriques 4.2 et 5.2).

On ne prévoit aucune autre interaction clinique importante.

Lors d'études cliniques, certaines patientes ont reçu simultanément de l'alendronate et un œstrogène (sous forme intravaginale, transdermique ou orale). On n'a observé aucun effet indésirable pouvant être attribué à cette utilisation concomitante.

Etant donné que l'utilisation des AINS est associée à une irritation gastro-intestinale, la prudence est de rigueur en cas d'utilisation concomitante avec l'alendronate.

Aucune étude spécifique d'interaction n'a été réalisée. Néanmoins, lors d'études cliniques, on a associé l'alendronate à une large gamme de médicaments fréquemment prescrits, sans observer d'interactions cliniques défavorables.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation d'alendronate chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Chez des rates enceintes, l'administration d'alendronate a provoqué une dystocie associée à une hypocalcémie (voir rubrique 5.3).

Alendronate Teva 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. Alendronate Teva ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Lors d'une étude réalisée durant 1 an chez des femmes post-ménopausées et atteintes d'ostéoporose, le profil général de sécurité de l'alendronate était similaire, pour une dose de 70 mg par semaine (n=519) et pour une dose de 10 mg par jour (n=370).

Au cours de deux études réalisées durant trois ans selon un protocole pratiquement identique chez des femmes post-ménopausées, le profil général de sécurité de l'alendronate à une dose de 10 mg par jour

était similaire à celui du placebo (alendronate 10 mg : n=196, placebo : n=397).

Les effets indésirables que les investigateurs estimaient être peut-être, probablement ou certainement liés à la prise du médicament, sont présentés ci-dessous si leur fréquence était $\geq 1\%$ dans l'un des groupes de traitement dans l'étude sur 1 an ou $\geq 1\%$ chez les patientes traitées par une dose d'alendronate de 10 mg/jour et dont l'incidence était plus importante que dans le groupe placebo, dans les études sur 3 ans.

	Etude réalisée sur un an		Etudes réalisées sur trois ans	
	Alendronate 70 mg comprimés (n=519) %	Alendronate 10 mg/jour (n=370) %	Alendronate 10 mg/jour (n=196) %	Placebo (n=397) %
<i>Affections gastro-intestinales</i>				
Douleur abdominale	3,7	3,0	6,6	4,8
Dyspepsie	2,7	2,2	3,6	3,5
Reflux acide	1,9	2,4	2,0	4,3
Nausées	1,9	2,4	3,6	4,0
Gonflement abdominal	1,0	1,4	1,0	0,8
Constipation	0,8	1,6	3,1	1,8
Diarrhée	0,6	0,5	3,1	1,8
Dysphagie	0,4	0,5	1,0	0,0
Flatulence	0,4	1,6	2,6	0,5
Gastrite	0,2	1,1	0,5	1,3
Ulcère gastrique	0,0	1,1	0,0	0,0
Ulcère œsophagien	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>				
Douleur musculo- squelettique (osseuse, musculaire ou articulaire)	2,9	3,2	4,1	2,5
Crampe musculaire	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Affections du système nerveux</i>				
Céphalées	0,4	0,3	2,6	1,5

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

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

Définition des fréquences : Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquents ($> 1/100$, $< 1/10$), Peu fréquents ($> 1/1000$, $< 1/100$), Rares ($> 1/10000$, $< 1/1000$), Très rares ($< 1/10000$), incluant les cas isolés)

Classes de systèmes d'organe	Fréquence	Effets indésirables
<i>Affections du système Immunitaire</i>	Rare	réactions d'hypersensibilité dont urticaire et angio-œdème.
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Rare	hypocalcémie symptomatique, en général sur un terrain prédisposé [§] .

Affections du système nerveux	Fréquent	céphalées, étourdissements [†] .
	Peu fréquent	dysgueusie [†] .
Affections oculaires	Peu fréquent	inflammation de l'œil (uvéite, sclérite ou épisclérite).
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	vertige [†]
	Très rare	ostéonécrose du conduit auditif externe (effet indésirable de la classe des bisphosphonates).
Affections gastrointestinales	Fréquent	douleurs abdominales, dyspepsie, constipation, diarrhée, flatulence, ulcère oesophagien*, dysphagie*, ballonnement abdominal, regurgitation acide.
	Peu fréquent	nausée, vomissements, gastrite, oesophagite*, érosions oesophagiennes*, mélodœna [†] .
	Rare	sténose oesophagienne*, ulcérations oropharyngées*, PUS (perforation, ulcères, saignement) de la partie haute du tractus gastrointestinal [§] .
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	alopécie [†] , prurit [†] .
	Peu fréquent	éruption, érythème.
	Rare	éruption avec photosensibilité, réactions cutanées sévères, y compris syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique [†] .
Affections musculosquelettiques, systémiques et des os	Très fréquent	douleurs ostéo-articulaires ou musculaires parfois sévères ^{‡§} .
	Fréquent	gonflement des articulations [†] .
	Rare	ostéonécroses 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 [†] , oedème périphérique [†] .
	Peu fréquent	symptômes transitoires de type réaction aiguë (myalgies, malaise et rarement fièvre), généralement observés en début de traitement [†] .
[§] Voir rubrique 4.4 [†] La fréquence était similaire lors des études cliniques entre le groupe médicament et le groupe placebo. [*] Voir rubriques 4.2 et 4.4 [‡] Cet événement indésirable a été identifié par la pharmacovigilance depuis la commercialisation. La fréquence rare a été estimée d'après des essais cliniques appropriés.		

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes

Un surdosage oral peut induire une hypocalcémie, une hypophosphatémie et des effets indésirables gastro-intestinaux supérieurs, tels que : gêne gastrique, pyrosis, œsophagite, gastrite ou ulcère.

Conduite à tenir

On ne dispose d'aucune donnée spécifique concernant le traitement d'un surdosage en alendronate. Il faut administrer du lait ou des antiacides pour fixer l'alendronate. Vu le risque d'irritation œsophagienne, il ne faut pas induire des vomissements et la patiente doit rester en position verticale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique :

Bisphosphonates, médicaments utilisés dans le traitement des pathologies osseuses.

Code ATC : M05B A04.

Mécanisme d'action

La substance active d'Alendronate Teva, l'alendronate monosodique trihydraté, est un bisphosphonate qui inhibe la résorption osseuse induite par les ostéoclastes, sans exercer d'effet direct sur la formation osseuse. Les études précliniques ont mis en évidence une localisation préférentielle de l'alendronate aux sites actifs de résorption. Il inhibe l'activité des ostéoclastes, mais n'influence ni leur mobilisation ni leur fixation. L'os formé au cours du traitement par alendronate est de qualité normale.

Efficacité et sécurité clinique

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique

On définit l'ostéoporose comme étant une réduction de la densité minérale osseuse (DMO) au niveau de la colonne vertébrale ou de la hanche d'au moins 2,5 déviations standards (DS) sous la valeur moyenne observée dans la population normale jeune. On parle également d'ostéoporose en présence d'un antécédent de fracture de fragilité, quelle que soit la DMO.

Lors d'une étude multicentrique, réalisée durant un an chez des femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique, on a démontré l'équivalence thérapeutique de l'alendronate 70 mg (n=519) et de l'alendronate 10 mg/jour (n=370). Après un an, l'augmentation moyenne (par rapport à la valeur initiale) de la DMO au niveau de la colonne lombaire était de 5,1 % dans le groupe recevant 70 mg 1 x/semaine (IC 95 % : 4,8 - 5,4 %) et de 5,4 % (IC 95% : 5,0 – 5,8%) dans le groupe recevant 10 mg/jour. Dans les groupes recevant 70 mg 1 x/semaine et 10 mg/jour, les augmentations moyennes de la DMO étaient respectivement de 2,3 % et 2,9 % au niveau du col fémoral, et de 2,9 % et 3,1 % au niveau de la hanche totale. Concernant l'augmentation de la DMO à d'autres endroits du squelette, les deux groupes de traitement présentaient des valeurs similaires.

Chez les femmes post-ménopausées, les effets de l'alendronate sur la masse osseuse et l'incidence des fractures ont été analysés lors de deux études d'efficacité, réalisées selon un protocole identique (n=994), ainsi que dans l'étude FIT (*Fracture Intervention Trial* : n=6459).

Lors des études d'efficacité initiales, l'administration d'une dose d'alendronate de 10 mg/jour pendant 3 ans a induit des augmentations moyennes de la DMO au niveau de la colonne vertébrale, du col

fémoral et du trochanter de respectivement 8,8 %, 5,9 % et 7,8 %, par rapport au placebo. Au niveau du corps total, la DMO augmentait également de manière significative. Chez les patientes traitées par alendronate, on a observé une réduction de 48 % de la proportion présentant au moins une fracture vertébrale, par rapport au groupe placebo (alendronate 3,2 % versus placebo 6,2 %). Lors de l'extension de deux ans de ces études, la DMO au niveau de la colonne vertébrale et du trochanter continuait d'augmenter, tandis que la DMO au niveau du col fémoral et du corps total restait identique.

L'étude FIT incluait deux études contrôlées par placebo, évaluant une administration quotidienne d'alendronate (5 mg par jour pendant 2 ans, et 10 mg par jour pendant 1 ou 2 années supplémentaires).

- FIT 1 : une étude réalisée durant trois ans chez 2027 patientes ayant au moins une fracture vertébrale (de compression) à l'inclusion. Au cours de cette étude, l'administration quotidienne d'alendronate réduisait l'incidence d'au moins une nouvelle fracture vertébrale de 47 % (alendronate 7,9 % versus placebo 15,0 %). De plus, on a observé une réduction statistiquement significative de l'incidence des fractures de la hanche (1,1 % versus 2,2 %, soit une réduction de 51 %).
- FIT 2 : une étude réalisée durant quatre ans chez 4432 patientes ayant une faible masse osseuse mais sans fracture vertébrale à l'inclusion. Dans ce groupe, au cours de l'analyse du sous-groupe des femmes atteintes d'ostéoporose (37 % de la population générale, répondant à la définition de l'ostéoporose mentionnée ci-dessus), on a observé 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 %).

Effets biologiques

Au cours des études cliniques, des diminutions asymptomatiques, légères et transitoires de la calcémie et de la phosphorémie ont été respectivement observées chez environ 18 et 10 % des patientes prenant de l'alendronate 10 mg/jour par rapport à environ 12 et 3 % des patientes prenant du placebo. Cependant, les incidences des diminutions de la calcémie à un taux < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) et de la phosphorémie à un taux ≤ à 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) ont été similaires dans les deux groupes de traitement.

Population pédiatrique

L'alendronate sodique monohydraté a été étudié chez un petit nombre de patients, âgés de moins de 18 ans, atteints d'ostéogenèse imparfaite. Les résultats sont insuffisants pour cautionner l'utilisation de l'alendronate sodique monohydraté chez des patients pédiatriques atteints d'ostéogenèse imparfaite.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Par rapport à une dose de référence administrée par voie intraveineuse, la biodisponibilité moyenne de l'alendronate administré par voie orale (à jeun, deux heures avant la prise d'un déjeuner standard) était de 0,64 % pour des doses allant de 5 à 70 mg. Lorsqu'on administrait l'alendronate une heure ou une demi-heure avant la prise d'un déjeuner standard, la biodisponibilité diminuait respectivement à 0,46 % et 0,39 % (valeurs estimées). Au cours d'études traitant de l'ostéoporose, l'alendronate était efficace lorsqu'on l'administrait au moins 30 minutes avant la prise du premier repas ou de la première boisson de la journée.

Lorsqu'on l'administrait pendant ou dans les deux heures suivant un déjeuner standard, la biodisponibilité de l'alendronate était négligeable. L'administration concomitante de café ou de jus

d'orange diminuait la biodisponibilité de l'alendronate d'environ 60 %.

Chez des sujets sains, l'administration de prednisone par voie orale (20 mg, trois fois par jour, pendant cinq jours) n'a induit aucune modification considérable de la biodisponibilité orale de l'alendronate (augmentation moyenne de l'ordre de 20 à 44 %).

Distribution

Chez le rat, suite à l'administration intraveineuse d'une dose de 1 mg/kg, l'alendronate se retrouve initialement dans les tissus mous, puis se redistribue rapidement au niveau de l'os ou s'élimine par voie urinaire. A l'état d'équilibre, le volume moyen de distribution (os non compris) est d'au moins 28 litres chez l'être humain. Suite à l'administration de doses orales thérapeutiques, les concentrations plasmatiques de la substance active se situent sous le seuil de détection (< 5 ng/ml). Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 78 %.

Biotransformation

Chez l'être humain ou l'animal, il n'existe aucun élément indiquant une métabolisation de l'alendronate.

Élimination

Suite à une administration intraveineuse unique d'alendronate marqué au [¹⁴C], environ 50 % de la radioactivité s'éliminent dans l'urine dans les 72 heures, tandis qu'on retrouve peu ou pas de radioactivité dans les selles. Suite à l'administration 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. Dans les six heures suivant l'administration intraveineuse, les concentrations plasmatiques diminuent de plus de 95 %. On estime que le temps de demi-vie d'élimination est certainement de 10 ans, ce qui permet la mesure de la libération de l'alendronate à partir du squelette. Chez le rat, l'alendronate ne s'élimine pas par le système rénal de transport acide ou basique. Chez l'être humain, on estime donc que ce médicament n'est pas susceptible de perturber l'élimination d'autres médicaments utilisant ce système.

Insuffisance rénale

Les études précliniques montrent que la fraction du médicament qui ne se dépose pas dans l'os est rapidement excrétée dans les urines. Chez l'animal, après une administration chronique de doses cumulatives intraveineuses (jusqu'à 35 mg/kg), aucun élément n'indiquait une saturation de l'absorption osseuse. Même si l'on ne dispose d'aucune donnée clinique, il est probable que comme chez l'animal, l'élimination rénale de l'alendronate sera réduite chez les patientes ayant des troubles de la fonction rénale. Chez ces patientes, il faut donc s'attendre à une accumulation un peu plus importante d'alendronate au niveau osseux (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et de cancérogenèse, n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme. Les études réalisées chez le rat ont révélé que chez les femelles traitées par alendronate pendant la gestation, une dystocie, associée à une hypocalcémie, survenait pendant l'accouchement. Dans les études, les rats ayant reçu de fortes doses au cours de l'étude présentaient une incidence plus élevée d'ossification fœtale incomplète. On ignore la pertinence de ces observations pour l'être humain.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline (E460), croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

36 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Plaquettes en Al/Al.

Emballage en plaquettes contenant 2, 4, 8, 12 ou 40 comprimés.
Emballage unitaire hospitalier contenant 50 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Aucune exigence particulière.

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

Teva Pharma Belgium S.A.
Laarstraat 16
2610 Wilrijk

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE285205

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

Date de première autorisation : 03/07/2006

Date de renouvellement de l'autorisation : 10/07/2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de dernière mise à jour du RCP : 04/2022.

Date d'approbation du texte : 04/2022.