

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Alendronate Viatris 10 mg comprimés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 10 mg d'acide alendronique sous la forme d'alendronate de sodium.

### Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 123,45 mg de lactose (comme lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé ovale de couleur blanche, portant l'inscription « AD10 » sur une face et l'inscription « G » sur l'autre face.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'ostéoporose chez la femme post-ménopausée.

Traitement de l'ostéoporose chez l'homme en vue de réduire le risque de fractures vertébrales (voir rubrique 5.1).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

*Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées :*

La posologie recommandée est de 10 mg une fois par jour

*Traitement de l'ostéoporose chez les hommes :*

La posologie recommandée est de 10 mg une fois par jour

La durée optimale d'un traitement par bisphosphonates contre l'ostéoporose n'a pas été établie. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée périodiquement au cas par cas, en tenant compte des bénéfices et des risques potentiels d'Alendronate Viatris pour chaque patient, en particulier après 5 années d'utilisation ou plus.

#### *Populations particulières*

##### *Patients âgés :*

Les études cliniques n'ont révélé aucune différence d'efficacité ou de sécurité liée à l'âge. Par conséquent, aucune modification de dose n'est requise chez les patients âgés.

##### *Population pédiatrique :*

L'utilisation d'alendronate sodique (substance active) n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans du fait de l'insuffisance de données concernant sa sécurité et son efficacité dans des maladies associées à l'ostéoporose pédiatrique (voir rubrique 5.1).

*Troubles de la fonction rénale :*

Aucune modification de dose n'est requise chez les patientes insuffisantes rénales présentant une clairance de la créatinine > 35 ml/min. Compte tenu du manque d'expérience disponible, Alendronate Viatris n'est pas recommandé chez les patientes présentant une clairance de la créatinine < 35 ml/min.

Mode d'administration

Voie orale

*Pour assurer une absorption optimale de l'alendronate :*

Alendronate Viatris doit être pris à jeun avec de l'eau du robinet, au moins 30 minutes avant la prise d'autres aliments, boissons ou médicaments. Les autres boissons (y compris l'eau minérale), les aliments et les autres médicaments peuvent diminuer l'absorption de l'alendronate (voir rubrique 4.5).

*Pour faciliter le passage dans l'estomac et ainsi réduire le risque d'effets indésirables locaux et d'irritation œsophagienne (voir rubrique 4.4.), il convient d'adopter les mesures suivantes :*

- Alendronate Viatris doit être pris le matin au lever, avec un grand verre d'eau du robinet (minimum 200 ml).
- Les comprimés Alendronate Viatris doivent être avalés en entier. Les comprimés ne doivent pas être mâchés, écrasés, ni dissous dans la bouche en raison du risque d'ulcérations oropharyngées.
- Les patients ne doivent pas s'allonger avant d'avoir pris le premier repas de la journée, qui devra être pris au plus tôt une demi-heure après la prise du médicament.
- Les patients ne doivent pas s'allonger pendant les 30 minutes qui suivent la prise d'Alendronate Viatris.
- Alendronate Viatris ne peut pas être pris au coucher, ni le matin avant le lever.

Les patients doivent prendre des compléments de calcium et de vitamine D lorsque leur apport alimentaire est insuffisant (voir rubrique 4.4.).

L'alendronate n'a pas été étudié dans le traitement de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes.

### **4.3 Contre-indications**

- Anomalies de l'œsophage et autres facteurs qui retardent le transit œsophagien, tels que la sténose et l'achalasie ;
- Incapacité à rester en position assise ou debout pendant au moins 30 minutes ;
- Hypersensibilité à la substance active 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

##### Effets indésirables au niveau du tractus gastro-intestinal supérieur

L'alendronate peut provoquer une irritation locale de la muqueuse du tractus gastro-intestinal supérieur. En raison du risque d'aggravation d'une maladie sous-jacente, l'alendronate doit être administré avec prudence chez les patientes présentant des troubles gastro-intestinaux préexistants, tels que dysphagie, maladie œsophagienne, gastrite, duodénite, ulcère ou affection gastro-intestinale sévère telle que ulcère gastroduodéal au cours des 12 derniers mois, hémorragie gastro-intestinale évolutive, ainsi que chez les patientes ayant subi une intervention chirurgicale du tractus gastro-intestinal supérieur autre qu'une pyloroplastie (voir rubrique 4.3). Chez les patients souffrant d'un œsophage de Barrett avéré, les prescripteurs doivent évaluer pour chaque patient les bénéfices et les risques potentiels de l'alendronate.

Des réactions œsophagiennes (parfois sévères et nécessitant l'hospitalisation) telles qu'œsophagites, érosions et ulcères œsophagiens, suivis dans de rares cas de sténoses œsophagiennes, ont été rapportées chez des patientes traitées par l'alendronate. Les médecins doivent par conséquent être vigilants par rapport à tout signe indiquant une éventuelle réaction œsophagienne, et par rapport à tout symptôme indiquant la présence d'effets indésirables œsophagiens. Les médecins donnent aux patientes l'instruction d'arrêter le traitement par l'alendronate et de consulter leur médecin si elles présentent des symptômes d'irritation œsophagienne tels qu'une dysphagie, une douleur à la déglutition, une douleur rétrosternale, ou le développement ou l'aggravation de pyrosis.

Le risque d'effets indésirables œsophagiens sévères est plus élevé chez les patientes qui ne prennent pas l'alendronate conformément aux instructions de prescription et/ou qui continuent à prendre l'alendronate après avoir développé des symptômes indiquant une irritation œsophagienne. Il est extrêmement important que la patiente reçoive des instructions complètes sur l'administration de l'alendronate et qu'elle les comprenne (voir rubrique 4.2). Les patientes doivent être informées du risque accru d'effets indésirables œsophagiens si elles ne se conforment pas aux instructions d'administration.

Bien qu'aucune augmentation du risque n'ait été observée au cours des larges études cliniques, de rares cas d'ulcères gastriques ou duodénaux ont été rapportés (après la mise sur le marché du médicament); certains étaient sévères et associés à des complications.

##### Ostéonécrose de la mâchoire

Des cas d'ostéonécrose aseptique de la mâchoire, généralement associés à une extraction dentaire et/ou à une infection locale (telle que l'ostéomyélite) ont été rapportés chez des patients cancéreux traités par des bisphosphonates essentiellement intraveineux. Nombre de ces patients ont également reçu une chimiothérapie à base de corticostéroïdes. Des cas d'ostéonécrose aseptique de la mâchoire ont également été rapportés chez des patients souffrant d'ostéoporose et traités par des bisphosphonates.

Lors de l'évaluation du risque d'un patient de développer une ostéonécrose de la mâchoire, il convient de tenir compte des facteurs de risque suivants :

- activité pharmacologique du bisphosphonate (la plus élevée pour l'acide zolédronique), voie d'administration (voir ci-dessus) et dose cumulative ;
- cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticostéroïdes, anti-angiogéniques, tabagisme ;
- antécédents de maladie dentaire, mauvaise hygiène buccale, maladie parodontale,

procédures dentaires invasives et dentier mal adapté.

Un examen dentaire, associé à un traitement dentaire préventif approprié, doit être envisagé avant d'administrer un traitement à base de bisphosphonates oraux à des patients présentant une mauvaise hygiène buccale.

Au cours du traitement, les patients doivent dans la mesure du possible éviter de subir des procédures dentaires invasives. Chez les patients qui développent une ostéonécrose aseptique de la mâchoire sous traitement par les bisphosphonates, la chirurgie dentaire peut aggraver l'affection. Chez les patients qui doivent subir une chirurgie dentaire, aucune donnée n'indique que l'arrêt du traitement par des bisphosphonates réduise le risque d'ostéonécrose aseptique de la mâchoire. L'avis clinique du médecin traitant doit orienter la prise en charge du patient, sur la base d'une évaluation individuelle du rapport bénéfique/risque.

Au cours d'un traitement par bisphosphonates, tous les patients doivent être invités à maintenir une bonne hygiène buccale, à subir les examens dentaires d'usage et à signaler tout symptôme buccal tel qu'un déchaussement dentaire, une douleur ou un gonflement.

#### Ostéonécrose du conduit auditif externe

Une ostéonécrose du conduit auditif externe a été signalée avec les bisphosphonates, généralement en association avec un traitement prolongé. Les éventuels facteurs de risque d'ostéonécrose du conduit auditif externe incluent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou certains facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un trauma. La possibilité d'une ostéonécrose du conduit auditif externe doit être envisagée chez les patientes sous bisphosphonates qui présentent des symptômes auditifs, y compris une otite chronique.

#### Douleur musculo-squelettique

Une douleur osseuse, articulaire et/ou musculaire a été rapportée chez des patients prenant des bisphosphonates. Dans l'expérience acquise après la commercialisation, ces symptômes ont rarement été sévères et/ou incapacitants (voir rubrique 4.8). Le délai jusqu'à l'apparition des symptômes a varié d'un jour à plusieurs mois après le début du traitement. La plupart des patients ont éprouvé un soulagement de leurs symptômes après l'arrêt du traitement. Un sous-groupe de patients a présenté une récurrence des symptômes lorsqu'on a réadministré le même médicament ou un autre bisphosphonate.

#### Fractures atypiques du fémur

Des fractures fémorales atypiques du sous-trochanter et de la diaphyse ont été signalées lors de traitements par bisphosphonates, principalement chez des patients suivant un traitement prolongé contre l'ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur tout site du fémur, depuis la partie située juste en dessous du petit trochanter jusqu'à la partie située juste au-dessus de la tubérosité supracondylaire. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime, voire sans traumatisme, et certains patients ressentent une douleur dans la cuisse ou l'aîne, souvent associée à une imagerie médicale présentant les caractéristiques de fractures de fatigue plusieurs semaines ou mois avant de développer une fracture fémorale complète. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, il y a lieu d'examiner le fémur controlatéral chez les patients traités par bisphosphonates qui ont subi une fracture du corps du fémur. Des cas de mauvaise guérison de fractures ont également été signalés.

Il faut envisager d'interrompre le traitement par bisphosphonates chez les patients présentant une suspicion de fracture fémorale atypique, jusqu'à ce que le patient soit évalué sur la base d'un examen individuel du rapport bénéfique/risque.

Au cours d'un traitement par bisphosphonates, on demandera aux patients de signaler toute douleur ressentie au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne ; tout patient présentant de tels symptômes doit être évalué afin de détecter une éventuelle fracture fémorale incomplète.

#### Réactions cutanées

Depuis la mise sur le marché, des cas de réactions cutanées sévères, dont les syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell, ont été signalés.

#### Oubli de comprimés

Les patients doivent être avertis que s'ils oublient de prendre un comprimé, ils doivent le prendre le lendemain matin du jour où ils se rendent compte de leur oubli. Ils ne doivent pas prendre deux comprimés le même jour, mais doivent continuer à prendre le comprimé une fois par jour, au jour choisi initialement.

#### Insuffisance rénale

L'alendronate n'est pas recommandé chez les patients qui présentent une insuffisance rénale associée à une clairance de la créatinine < 35 ml/min (voir rubrique 4.2).

#### Métabolisme minéral osseux

Il convient d'envisager d'autres causes d'ostéoporose qu'une carence en estrogènes et un âge avancé.

L'hypocalcémie doit être traitée avant d'instaurer un traitement par l'alendronate (voir rubrique 4.3). Les autres troubles du métabolisme osseux (tels que les carences en vitamine D et l'hypoparathyroïdisme) devront être traités. Chez les patients souffrant de tels troubles, la calcémie et les symptômes d'hypocalcémie doivent être contrôlés pendant le traitement par Alendronate Viatris.

Étant donné que l'alendronate augmente la densité minérale osseuse, de faibles diminutions asymptomatiques de la calcémie et de la phosphatémie peuvent survenir durant le traitement, en particulier chez les patients recevant des glucocorticoïdes, car l'absorption du calcium peut être réduite chez ces patientes. De rares cas d'hypocalcémie symptomatique ont toutefois été rapportés. Certains de ces cas étaient sévères et ont été rapportés chez des patientes souffrant d'une maladie sous-jacente prédisposant à l'hypocalcémie (p.ex. hypoparathyroïdisme, carence en vitamine D ou malabsorption du calcium).

Il est donc particulièrement important d'assurer un apport suffisant en calcium et en vitamine D chez les patients recevant des corticoïdes.

#### Excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant des maladies héréditaires rares comme une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament. 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 d'administration concomitante, les aliments et les boissons (y compris l'eau minérale), les suppléments de calcium, les antiacides ainsi que d'autres médicaments administrés par voie orale peuvent influencer l'absorption de l'alendronate. Par conséquent, les patientes qui prennent de l'alendronate doivent attendre au moins une demi-heure avant de prendre un autre médicament par voie orale (voir rubriques 4.2 et

## 5.2).

Aucune autre interaction médicamenteuse clinique significative n'est attendue. Au cours des études cliniques, certaines patientes ont reçu des estrogènes (par voie vaginale, transdermique ou orale) en plus de l'alendronate. Aucun effet indésirable pouvant être attribué à ce type d'association n'a été observé.

Comme l'utilisation d'AINS est associée à une irritation gastro-intestinale, la prudence est de rigueur lors d'utilisation concomitante avec l'alendronate.

Bien qu'aucune étude d'interaction spécifique n'ait été réalisée, l'alendronate a été administré dans des études cliniques en concomitance avec divers médicaments couramment utilisés, sans qu'aucun signe d'interaction clinique n'ait été observé.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

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

### Allaitement

On ne sait pas si l'alendronate/métabolites est/sont excrété(s) dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'alendronate ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

### Fertilité

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 sur ce risque de variables telles que la durée entre l'arrêt du traitement et la conception, le bisphosphonate utilisé et la voie d'administration (intraveineuse ou orale) n'a pas été étudié.

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

L'alendronate n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, certaines réactions indésirables qui ont été rapportées avec alendronate peuvent affecter la capacité de certains patients à conduire et à utiliser des machines. Les réponses individuelles à alendronate peuvent varier (voir rubrique 4.8).

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

Dans une étude d'un an menée chez des femmes postménopausées souffrant d'ostéoporose, le profil global de sécurité de l'alendronate 70 mg à prise hebdomadaire (n = 519) était similaire à celui de l'alendronate 10 mg/jour (n=370).

Dans deux études cliniques d'une durée de trois ans avec un protocole pratiquement identique, menée chez des femmes ménopausées (alendronate 10 mg ; n=196, placebo : n=397), le profil global de sécurité de l'alendronate 10 mg/jour était similaire à celui du placebo.

Les effets indésirables rapportés par les investigateurs comme étant peut-être, probablement ou certainement liés au médicament, sont présentés dans le tableau ci-dessous lorsqu'ils surviennent chez  $\geq 1$  % des patientes traitées dans l'un ou l'autre des groupes thérapeutiques de l'étude d'un an, ou chez  $\geq 1$  % des patientes traitées par l'alendronate 10 mg/jour dans l'une des études de 3 ans, avec une incidence supérieure à celle observée chez les patientes sous placebo.

	Étude de 1 an		Études de 3 ans	
	Alendronate 70 mg hebdomadaire (n=519) %	Alendronate 10 mg/jour (n=370) %	Alendronate 10 mg/jour (n=196) %	Placebo (n=397) %
<i>Affections gastro-intestinales</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
Ballonnements	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 du tissu conjonctif</i>				
Douleur musculosquelettique (osseuse, musculaire ou articulaire)	2,9	3,2	4,1	2,5
Crampes musculaires	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 effets indésirables suivants ont été rapportés dans le cadre d'études cliniques et/ou de l'expérience postérieure à la mise sur le marché :

Les fréquences 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)]

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
<b>Affections du système immunitaire :</b>	Rare	réaction d'hypersensibilité incluant urticaire et angio-oedème
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</b>	Rare	hypocalcémie symptomatique, souvent en association avec des facteurs de prédisposition <sup>§</sup>
<b>Affections du système nerveux :</b>	Fréquent	céphalées, étourdissements <sup>†</sup>
	Peu fréquent	dysgueusie <sup>†</sup>
<b>Affections oculaires :</b>	Peu fréquent	inflammation oculaire (uvéite, sclérite, épisclérite)
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe :</b>	Fréquent	vertige <sup>†</sup>
<b>Affections gastro-intestinales :</b>	Fréquent	douleur abdominale, dyspepsie, constipation, diarrhée, flatulence, ulcère œsophagien*, dysphagie*, distension abdominale, régurgitation acide
	Peu fréquent	nausées, vomissements, gastrite, œsophagite*, érosions œsophagiennes*, méléna <sup>†</sup>
	Rare	sténose œsophagienne*, ulcération oropharyngée*, PUS (perforation, ulcères et saignements) du tractus gastro-intestinal supérieur du tube digestif haut <sup>§</sup>
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</b>	Fréquent	alopécie <sup>†</sup> , prurit <sup>†</sup>
	Peu fréquent	éruption cutanée, érythème
	Rare	éruption cutanée s'accompagnant de photosensibilité, réactions cutanées sévères, y compris syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell <sup>‡</sup>
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques :</b>	Très fréquent	douleurs musculo-squelettiques (osseuses, musculaires ou articulaires), parfois intenses <sup>†§</sup>
	Fréquent	gonflement des articulations <sup>†</sup>
	Rare	ostéonécrose de la mâchoire <sup>‡§</sup> , fractures fémorales atypiques du sous-trochanter et de la diaphyse (effet indésirable de classe des bisphosphonates) <sup>†</sup>
	Très rare	ostéonécrose du conduit auditif externe (effet indésirable de classe de tous les bisphosphonates)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</b>	Fréquent	asthénie <sup>†</sup> , œdème périphérique <sup>†</sup>
	Peu fréquent	symptômes transitoires évoquant une réaction en phase aiguë (myalgie, malaise et, rarement, fièvre), survenant le plus souvent lors de l'instauration du traitement <sup>†</sup>
<sup>§</sup> Voir rubrique 4.4 <sup>†</sup> Dans les études cliniques, la fréquence observée était similaire dans le groupe médicamenteux et dans le groupe placebo. *Voir rubriques 4.2 et 4.4. <sup>‡</sup> Cette réaction indésirable a été identifiée après la mise sur le marché. La fréquence « rare »		

*a été estimée sur la base des études cliniques pertinentes.*  
*⊥ Identifié dans les rapports de pharmacovigilance.*

#### 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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

1000 Bruxelles

Madou

Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

## **4.9 Surdosage**

### Symptômes

Un surdosage peut induire une hypocalcémie, une hypophosphatémie et des effets indésirables du tractus gastro-intestinal supérieur, tels que troubles gastriques, pyrosis, œsophagite, gastrite, ou ulcère gastrique.

### Traitement

On ne dispose pas de données spécifiques concernant le traitement d'un surdosage par l'alendronate. La patiente doit prendre du lait ou des antiacides afin de lier l'alendronate. Compte tenu du risque d'irritation œsophagienne, il faut éviter d'induire des vomissements et le patient doit rester en position verticale.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour le traitement des maladies osseuses, bisphosphonates, code ATC : M05BA04.

### Mécanisme d'action

L'alendronate est un bisphosphonate qui, dans les études animales, se déposait sous les ostéoclastes dans les zones de résorption osseuse. Il inhibe la résorption osseuse sans effet direct sur la formation osseuse. Comme la résorption osseuse et la formation osseuse sont liées, la formation osseuse est également réduite, mais dans une moindre mesure que la résorption, ce qui entraîne une augmentation progressive de la masse osseuse avec une structure osseuse normale. L'alendronate se dépose dans la trame osseuse, où il est inactif d'un point de vue pharmacologique.

Chez les rats, la dose minimale d'alendronate exerçant une influence sur la minéralisation osseuse (entraînant une ostéomalacie) était 6000 fois supérieure à la dose inhibant la résorption. Pour l'étidronate, le rapport correspondant était de 1:1. Ces données indiquent que l'alendronate administré à des doses thérapeutiques n'induit très probablement pas d'ostéomalacie.

### Efficacité et sécurité cliniques

#### *Ostéoporose chez la femme post-ménopausée*

Le traitement par l'alendronate chez la femme post-ménopausée entraîne des modifications biochimiques indiquant une inhibition dose-dépendante de la résorption osseuse. Ces

modifications biochimiques revenaient au point de départ trois semaines après l'arrêt du traitement par l'alendronate, et ce en dépit de la longue rétention d'alendronate dans les os.

Dans des études durant jusqu'à 5 ans, un traitement par alendronate 10 mg/jour réduisait les marqueurs biochimiques de la résorption osseuse d'environ 50-70 % durant trois à six mois, parvenant ainsi à un niveau correspondant à celui d'une femme en préménopause et en bonne santé. De la même manière, les marqueurs de formation osseuse étaient diminués de 25-50 % après six à douze mois. Le nouveau niveau de résorption osseuse et de formation osseuse se maintenait durant le reste de la période de traitement par l'alendronate.

#### Effet sur la densité minérale osseuse

Dans les études cliniques, l'administration d'alendronate 10 mg une fois par jour pendant trois ans a entraîné une augmentation de la densité minérale osseuse (DMO) chez les femmes post-ménopausées ostéoporotiques. Un traitement de trois ans par alendronate 10 mg/jour entraînait une augmentation de la DMO (versus placebo) d'environ 8,8 % dans la colonne lombaire, 5,9 % dans le col du fémur, 7,8 % dans le trochanter, 2,25 % dans l'avant-bras et 2,5 % dans l'ensemble du corps. Dans la prolongation de deux ans de ces études, le traitement par alendronate 10 mg/jour a entraîné une augmentation supplémentaire de la DMO au niveau de la colonne vertébrale et du trochanter (augmentation supplémentaire absolue entre la 3<sup>e</sup> année et la 5<sup>e</sup> année : colonne vertébrale 0,94 %, trochanter 0,88 %). Quant à la DMO dans le col du fémur, l'avant-bras et l'ensemble du corps, elle restait identique.

L'effet de l'alendronate était équivalent quels que soient l'âge, la race, le taux initial de métabolisme osseux, la fonction rénale ou la prise concomitante d'une large variété d'autres médicaments.

Suite à l'arrêt du traitement par l'alendronate après 1-2 ans, on n'a observé ni augmentation supplémentaire de la masse osseuse ni accélération de la perte osseuse. Ces données indiquent que le traitement quotidien par Alendronate Viatrix doit être poursuivi en vue d'obtenir une augmentation progressive de la masse osseuse.

#### Effet sur l'incidence des fractures

L'alendronate procure la même réduction d'incidence en termes de fractures à la fois vertébrales et non vertébrales chez les patients qui n'ont pas encore présenté de fractures et chez les patients qui ont déjà été victimes d'une fracture vertébrale.

Les résultats suivants proviennent d'une analyse du regroupement de données sur trois années, issues des deux principales études thérapeutiques avec des doses variables d'alendronate administrées à des femmes post-ménopausées : diminution de 48 % du nombre de sujets développant une ou plusieurs fractures vertébrales (alendronate 3,2 % versus placebo 6,2 %). Parmi les sujets présentant des fractures vertébrales, la perte de taille était moindre chez ceux traités par l'alendronate (5,9 mm versus 23,3 mm). Le regroupement de données issues de cinq études d'une durée de 2-3 ans a montré une baisse de 29 % du nombre de fractures non vertébrales (alendronate 9,0 % versus placebo 12,6 %).

Trois années de traitement par l'alendronate (5 mg/jour les deux premières années et 10 mg/jour la troisième année) chez des femmes ménopausées ostéoporotiques (qui avaient déjà présenté au moins une fracture vertébrale par tassement) entraînaient une diminution des incidences de fractures suivantes : la proportion de patientes présentant au moins une nouvelle fracture vertébrale (alendronate 8,0 % versus placebo 15,0 % – soit une diminution de 47 %) ; patientes présentant au moins deux nouvelles fractures vertébrales (0,5 % versus 4,9 % – soit une diminution de 90 %) ; patientes présentant une fracture clinique (c.-à-d. douloureuse) quelconque (13,7 % versus 18,3 % – soit une diminution de 28 % ; fracture de

la hanche (1,1 % versus 2,2 % – soit une diminution de 51 %) ; fracture du poignet (avant-bras) (2,2 % versus 4,1 % – soit une diminution de 48 %).

#### Histologie osseuse

L'histologie osseuse chez 270 patientes post-ménopausées ostéoporotiques, traitées par l'alendronate à une dose de 1-20 mg/jour pendant 1 à 3 ans, montrait une minéralisation et une structure normales, ainsi qu'une diminution escomptée du métabolisme osseux par rapport au placebo. Chez les rats et les babouins, un traitement à long terme par l'alendronate montrait une histologie osseuse normale et une augmentation de la résistance osseuse.

#### Administration concomitante d'œstrogènes/substitution hormonale (THS)

L'effet sur la DMO, exercé par 10 mg d'alendronate une fois par jour et par des œstrogènes conjugués (0,625 mg/jour) – traitements administrés seuls ou en association – a fait l'objet d'une étude de deux années auprès de femmes post-ménopausées souffrant d'ostéoporose et ayant subi une hystérectomie. Après deux ans, l'augmentation de la DMO dans la colonne lombaire par rapport aux valeurs de départ était significativement plus importante avec l'association (8,3 %) qu'avec le traitement œstrogénique ou le traitement par alendronate séparément (6 % dans les deux cas).

L'effet observé sur la DMO lorsqu'on ajoutait de l'alendronate au THS à long terme (au moins un an) (œstrogènes +/- progestatifs) a été évalué dans une étude d'une durée d'un an, réalisée parmi des femmes post-ménopausées ostéoporotiques. Après un an, l'adjonction d'alendronate 10 mg au moins une fois par jour au THS entraînait une augmentation significativement supérieure de la DMO dans la colonne lombaire (3,7 %) par rapport à la THS seule (1,1 %).

Ces études démontraient une tendance significativement plus favorable pour la DMO en cas de traitement combiné qu'en cas de THS seul, et ce pour la hanche, le col du fémur et le trochanter. L'étude n'a pas démontré d'effet significatif sur la DMO globale (sur l'ensemble du corps).

#### Traitement de l'ostéoporose chez l'homme

Une étude clinique a démontré l'efficacité de l'alendronate chez l'homme atteint d'ostéoporose.

Dans une étude d'une durée de 2 ans, on a administré 10 mg d'alendronate une fois par jour à des hommes (catégorie d'âge de 31 à 87 ans, moyenne de 63 ans). Après deux années, l'augmentation significative moyenne de la DMO, par rapport au placebo, se présentait comme suit : colonne lombaire 5,3 % ; col du fémur 2,6 % ; trochanter 3,1 % et DMO globale 1,6 %.

Chez 127 hommes recevant 10 mg d'alendronate, l'incidence de nouvelles fractures vertébrales (mesurées par radiographie quantitative) était significativement réduite en comparaison avec le placebo (0,8 % versus 7,1 % respectivement), tandis que la perte de taille était également réduite (-0,6 mm versus -2,4 mm respectivement). Ces résultats correspondent à ceux d'autres études fondamentales de plus grande envergure, impliquant des femmes post-ménopausées.

Il n'y a aucune réduction prouvée de l'incidence des fractures cliniques au niveau des vertèbres.

Il n'y a aucune réduction prouvée de l'incidence des fractures non vertébrales chez l'homme.

#### Résultats des tests de laboratoire

Dans les études cliniques, on a observé des baisses asymptomatiques, légères et transitoires des taux de calcium et de phosphate sériques chez environ 18 et 10 %, respectivement, des patients prenant 10 mg alendronate par jour, et chez environ 12 et 3 % des patients sous placebo. Toutefois, les baisses des taux sériques de calcium à < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) et de phosphate à ≤ 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) présentaient des incidences similaires dans les deux groupes de traitement.

#### Population pédiatrique

L'alendronate sodique a été étudié chez un petit nombre de patients de moins de 18 ans souffrant d'ostéogenèse imparfaite. Les résultats ne sont pas suffisants pour étayer l'utilisation d'alendronate sodique chez les patients pédiatriques présentant une ostéogenèse imparfaite.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

#### Absorption

La biodisponibilité orale de l'alendronate chez la femme est de 0,7 % pour les doses de 5 à 40 mg lorsque la substance est administrée sur un estomac vide, deux heures avant un petit-déjeuner normal. Chez l'homme, la biodisponibilité orale (0,6 %) était environ égale à celle observée chez la femme. La biodisponibilité était réduite d'environ 40 % lorsque l'alendronate était administré entre une demi-heure et une heure avant un petit-déjeuner normal.

La biodisponibilité était négligeable, que l'alendronate fut administré au moment d'un petit-déjeuner normal ou jusqu'à deux heures après celui-ci. Le café et le jus d'orange réduisent la biodisponibilité d'environ 60 % (voir rubrique 4.2).

Chez des volontaires en bonne santé, la prise de prednisone (20 mg trois fois par jour pendant cinq jours) ne modifiait pas la biodisponibilité de l'alendronate de manière significative (augmentation moyenne de 20-44 %).

#### Distribution

La liaison protéique est d'environ 78 %. Les études précliniques montrent une distribution de l'alendronate dans les tissus mous, suivie d'une redistribution rapide dans les os, où la substance se fixe ou est excrétée avec l'urine. Le volume de distribution à l'état d'équilibre dans les tissus mous du corps est d'au moins 28 litres (22-35 litres). Les concentrations plasmatiques du médicament après administration d'une dose orale thérapeutique sont inférieures aux limites de détection (< 5 ng/ml).

#### Biotransformation

L'alendronate n'a pas de métabolites connus.

#### Élimination

Environ 50 % de l'alendronate marqué au <sup>14</sup>C est excrété dans les 72 heures via l'urine. On ne retrouve que très peu, voire pas du tout de radioactivité dans les selles. Le reste se dépose dans les tissus osseux, où il est inactif. La clairance rénale est de 71 ml/minute après une dose unique de 10 mg IV. Dans les six heures, la concentration plasmatique chute de plus de 95 % après une administration intraveineuse. Ensuite, l'alendronate est lentement libéré du squelette. On estime donc le temps de demi-vie à > 10 ans.

#### *Insuffisance rénale*

Les études précliniques montrent que le médicament qui ne se dépose pas dans les os est rapidement excrété dans l'urine. Après l'administration chronique à des animaux de doses IV cumulées, allant jusqu'à 35 mg/kg, aucune saturation de l'absorption osseuse n'a pu être démontrée. Chez les animaux, l'élimination de l'alendronate par voie rénale est réduite en

cas d'insuffisance rénale. On ne dispose d'aucune information correspondante pour l'être humain, mais il faut s'attendre à une accumulation plus importante d'alendronate dans les os en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

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

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études menées sur des rats ont montré que le traitement par l'alendronate durant la grossesse était associé à une dystocie chez les mères au cours de la parturition, laquelle était liée à une hypocalcémie. Dans les études, les rates auxquelles on administrait de fortes doses d'alendronate présentaient une incidence accrue d'ossification fœtale incomplète. La pertinence de ces données pour l'homme est inconnue.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Cellulose microcristalline  
Lactose monohydraté  
Croscarmellose sodique  
Stéarate de magnésium  
Povidone

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

Plaquettes aluminium/PVC opaques, de couleur verte.

Pilulier en polypropylène avec opercule en polyéthylène et éventuellement avec remplissage de vide « ullage filler » en polyéthylène.

Présentations :

Plaquettes : 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112 et 250 comprimés\*

Piluliers : 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112 ou 250 comprimés\*

\* Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

Viatrix GX  
Terhulpesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

**8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE284015 (plaquettes)  
BE284024 (pilulier)

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

Date de première autorisation : 17 mai 2006  
Date de dernier renouvellement : 21 juillet 2010

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

05/2023  
Date d'approbation du texte : 11/2023