

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Alendronate Viatris 70 mg comprimés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 70 mg d'acide alendronique sous la forme d'alendronate de sodium.

### Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 150,94 mg de lactose (comme lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé blanc biconvexe d'environ 9,5 mm de diamètre, portant l'inscription « AD70 » sur une face et « G » sur l'autre face.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 3.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'ostéoporose postménopausique.

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

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

La posologie recommandée est d'un comprimé (70 mg) une fois par semaine.

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 70 mg comprimés pour chaque patient, en particulier après 5 années d'utilisation ou plus.

#### Populations particulières

##### *Patients âgés :*

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

##### *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/minute.

##### *Population pédiatrique :*

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'alendronate sodique (substance active) chez les

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

### Mode d'administration

#### Voie orale

##### *Pour 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 patientes 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 patientes ne doivent pas s'allonger pendant les 30 minutes qui suivent la prise du comprimé.
- Alendronate Viatris ne peut pas être pris au coucher, ni le matin avant le lever.

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

L'alendronate pris à raison de 70 mg par semaine 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 un ou plusieurs excipients mentionnés dans 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 (voir rubrique 4.8).

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 (voir rubrique 4.8).

#### Ostéonécrose de la mâchoire

Des cas d'ostéonécrose 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 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 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 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 bénéfice/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, tels que des douleurs ou écoulements, ou des infections chroniques de l'oreille.

#### 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 supracondylienne. 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 bénéfice/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.

#### Fractures atypiques d'autres os

Des fractures atypiques des autres os, comme l'ulna et le tibia ont également été rapportées

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

#### 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 semaine, 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 avant de commencer le traitement par ce médicament. Chez les patients souffrant de tels troubles, la calcémie et les symptômes d'hypocalcémie doivent être contrôlés pendant le traitement par Alendronate Viatrix.

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 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.

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

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Dans une étude 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 ( $< 1/10\ 000$ ), Indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)].

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>
	Très rare	ostéonécrose du conduit auditif externe (effet indésirable de la classe des bisphosphonates).
<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>
	Indéterminée	fractures atypiques des os autres que le fémur
<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>
<p><sup>§</sup>Voir rubrique 4.4</p> <p><sup>†</sup>Dans les études cliniques, la fréquence observée était similaire dans le groupe médicamenteux et dans le groupe placebo.</p> <p>*Voir rubriques 4.2 et 4.4</p> <p><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</p> <p><sup>⊥</sup>Identifié dans les rapports de pharmacovigilance</p>		

#### Description de certaines réactions indésirables

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

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

##### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance:

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

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

#### **4.9 Surdosage**

##### Symptômes

Un surdosage par voie orale peut induire une hypocalcémie, une hypophosphatémie et

des symptômes au niveau 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**

### **4.1 Propriétés pharmacodynamiques**

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

### Mécanisme d'action

Le principe actif de l'Alendronate Viatrix, l'alendronate de sodium trihydraté, est un bisphosphonate qui inhibe la résorption osseuse par les ostéoclastes, sans effet direct sur la formation de l'os. Les études précliniques ont montré que l'alendronate se fixe de préférence sur les sites de résorption osseuse actifs. L'activité des ostéoclastes est inhibée, mais ni leur recrutement ni leur fixation ne sont affectés. La masse osseuse formée pendant le traitement par l'alendronate présente une structure normale.

### Efficacité et sécurité cliniques

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

L'ostéoporose est définie comme une DMO (densité minérale osseuse) au niveau de la colonne vertébrale ou de la hanche inférieure de 2,5 écarts-types par rapport à la valeur moyenne d'une population jeune normale, ou par un antécédent de fracture résultant d'une fragilité osseuse, indépendamment de la DMO.

L'équivalence thérapeutique de l'alendronate 70 mg hebdomadaire (n=519) et de l'alendronate 10 mg/jour (n=370) a été démontrée dans une étude multicentrique d'une durée de 1 an menée chez des femmes post-ménopausées souffrant d'ostéoporose. Les augmentations moyennes de la DMO au niveau du rachis lombaire à 1 an, par rapport aux valeurs initiales, étaient de 5,1 % (IC à 95 % : 4,8-5,4%) dans le groupe 70 mg et de 5,4% (IC à 95% : 5,0-5,8%) dans le groupe 10 mg. Les augmentations moyennes de DMO étaient respectivement, dans le groupe traité par 70 mg une fois par semaine et dans le groupe traité par 10 mg/jour, de 2,3% et 2,9% au niveau du col du fémur et de 2,9% et 3,1% au niveau de la hanche totale. Les augmentations de DMO aux autres sites du squelette étaient également similaires pour les deux groupes de traitement.

L'effet de l'alendronate sur la DMO et sur l'incidence des fractures chez les femmes postménopausées a été analysé dans le cadre de deux études d'efficacité ayant un protocole identique (n=994), ainsi que dans l'étude « Fracture Intervention Trial » (FIT : n=6459).

Dans les études d'efficacité, après trois ans de traitement par l'alendronate à la dose de 10 mg/jour, la densité minérale osseuse (DMO) au niveau du rachis, du col du fémur et du trochanter a augmenté en moyenne de respectivement 8,8%, 5,9%, et 7,8% par rapport au placebo. La DMO du corps entier a également augmenté de façon significative. Le pourcentage de patientes présentant une ou plusieurs fractures vertébrales était inférieur de 48% dans le groupe traité par l'alendronate par rapport au

groupe recevant un placebo (alendronate 3,2% versus placebo 6,2%). Dans l'extension à deux ans de ces études, on a observé une nouvelle augmentation de la DMO au niveau du rachis et du trochanter. La DMO du col du fémur et du corps entier est restée stable.

L'étude FIT comprenait deux études contrôlées par placebo évaluant l'alendronate (5 mg/jour pendant deux ans et 10 mg/jour pendant un à deux ans supplémentaires) :

- **FIT 1** : Étude de trois ans menée auprès de 2027 patientes présentant au moins une fracture vertébrale (fracture-tassement) au début de l'étude. Dans cette étude, la prise quotidienne unique d'alendronate a réduit l'incidence de  $\geq 1$  nouvelle fracture vertébrale de 47% (alendronate 7,9% vs placebo 15,0%). En outre, on a observé une réduction statistiquement significative de l'incidence des fractures de la hanche (1,1% vs 2,2%, soit une réduction de 51%).
- **FIT 2** : Étude de quatre ans menée auprès de 4432 patientes présentant une faible masse osseuse, mais sans fracture vertébrale au moment de l'inclusion dans l'étude. Une analyse du sous-groupe des femmes ostéoporotiques (37% de la population globale présentait une ostéoporose correspondant à la définition ci-dessus) a montré 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 de  $\geq 1$  fracture vertébrale (2,9% vs. 5,8%, soit une réduction de 50%).

#### 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  $\leq 2,0$  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

Par rapport à une dose de référence administrée par voie intraveineuse, la biodisponibilité de l'alendronate administré par voie orale chez la femme est de 0,64% pour des doses allant de 5 à 70 mg, lorsque le médicament est administré à jeun après une nuit et lorsqu'il est administré deux heures avant un petit déjeuner standardisé. Lorsque l'alendronate est administré une heure ou une demi-heure avant un petit déjeuner standardisé, la biodisponibilité est réduite à une valeur estimée à respectivement 0,46% et 0,39%. Dans les études d'ostéoporose, l'alendronate s'est avéré efficace lorsqu'il était administré au moins 30 minutes avant la prise des premiers aliments ou boissons de la journée.

La biodisponibilité était quasi-nulle lorsque l'alendronate a été administré au cours d'un petit déjeuner standardisé ou dans les deux heures qui ont suivi. Le café et le jus d'orange ont réduit la biodisponibilité d'alendronate d'environ 60%.

Chez les volontaires sains, l'administration de prednisone par voie orale (20 mg trois

fois par jour pendant cinq jours) n'a pas modifié de façon significative la biodisponibilité de l'alendronate (augmentation moyenne de 20 à 44%).

#### Distribution

Les études menées chez le rat montrent qu'après l'administration de 1 mg/kg, l'alendronate est temporairement réparti dans les tissus mous, puis est rapidement absorbé par l'os ou est excrété dans les urines. Le volume moyen de distribution à l'équilibre, à l'exclusion de l'os, est d'au moins 28 litres chez l'homme. Après administration orale d'une dose thérapeutique, les concentrations plasmatiques du médicament sont inférieures au seuil de détection (< 5 ng/ml). La liaison protéique dans le plasma humain est d'environ 78%.

#### Biotransformation

Aucune donnée n'indique que l'alendronate est métabolisé chez l'homme ou l'animal.

#### Élimination

Après administration par voie intraveineuse d'une dose unique d'alendronate marqué au [<sup>14</sup>C], environ 50% de la radioactivité est excrétée dans les urines dans les 72 heures. Peu ou aucune radioactivité n'a été retrouvée dans les fèces. Après une dose intraveineuse unique de 10 mg, la clairance rénale était de 71 ml/minute, et la clairance systémique ne dépassait jamais 200 ml/min. Les concentrations plasmatiques diminuent de plus de 95% dans les six heures qui suivent l'administration par voie intraveineuse. Compte tenu de la libération lente de l'alendronate à partir du squelette, on estime que la demi-vie chez l'homme est supérieure à 10 ans. Chez le rat, l'alendronate n'est pas excrété par les systèmes rénaux de transport acide-base. Ce médicament n'est donc pas susceptible d'affecter l'élimination d'autres médicaments via ce système chez l'homme.

#### Insuffisance rénale

Les études précliniques montrent qu'un médicament qui ne se dépose pas dans l'os est rapidement excrété dans les urines. Chez l'animal, aucune saturation de l'absorption osseuse n'a été observée après l'administration chronique de doses intraveineuses cumulées allant jusqu'à 35 mg/kg. Il est vraisemblable que, comme chez l'animal, l'élimination de l'alendronate par voie rénale soit réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale. Toutefois, on ne dispose d'aucune donnée clinique étayant cette hypothèse. Par conséquent, on peut s'attendre à une accumulation accrue de l'alendronate dans l'os chez les patientes présentant une diminution de la fonction rénale (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 pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des études chez le rat ont montré que l'administration d'alendronate pendant la gestation a été associée à une dystocie chez les mères, résultant d'une hypocalcémie. Dans les études, les rats ayant reçu des doses élevées ont présenté une incidence accrue d'ossification fœtale incomplète. La portée de cette observation chez l'homme n'est pas connue.

## **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 claires, vertes ou blanches opaques en PVC/aluminium avec 4, 8 ou 12 comprimés.

Pilulier polyéthylène haute densité (HDPE) avec opercule en polypropylène et éventuellement avec remplissage de vide « ullage filler » en polyéthylène contenant 4, 8, 12 ou 100 (emballage de distribution) comprimés.

Seulement pour la Belgique : Étui pliable (wallet) à trois plis contenant une plaquette avec 4 (quatre) comprimés, un calendrier de schéma posologique et une notice d'information de l'utilisateur attachée au pli central.

\* Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Pas d'exigences particulières d'élimination.

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

Viatrix GX  
Terhulpesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

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

BE284033 (plaquette)  
BE284042 (pilulier)

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT 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**

08/2025

Date d'approbation du texte : 08/2025