



**Pharmacie
Carlin**
-Herboriste-

ANSM - Mis à jour le : 14/09/2017

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACIDE ALENDRONIQUE CRISTERS 70 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acide alendronique
70,00 mg
Sous forme d'alendronate monosodique trihydraté
91,37 mg

Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

ACIDE ALENDRONIQUE CRISTERS est indiqué chez l'adulte dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée est de 1 comprimé à 70 mg une fois par semaine.

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 d'ACIDE ALENDRONIQUE CRISTERS 70 mg, comprimé particulièrement après 5 ans ou plus de traitement.

Patientes 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, aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez les patientes âgées.

Patientes avec insuffisance rénale

Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez les patientes ayant une clairance de la créatinine > 35 ml/mn. En raison d'un manque d'expérience, l'alendronate n'est pas recommandé chez les patientes présentant une insuffisance rénale caractérisée par une clairance de la créatinine < 35 ml/mn.

Population pédiatrique

L'alendronate monosodique est déconseillé chez les enfants de moins de 18 ans du fait du manque de données concernant la tolérance et l'efficacité chez l'enfant ostéoporotique (voir également rubrique 5.1).

Mode d'administration

Voie orale.

Pour permettre une absorption adéquate de l'alendronate

ACIDE ALENDRONIQUE CRISTERS doit être pris au moins 30 minutes avant l'absorption des premiers aliments, boissons ou médicaments de la journée avec un grand verre d'eau du robinet. Les autres boissons (y compris l'eau minérale), les aliments ou certains médicaments risquent de diminuer l'absorption de l'alendronate ([voir rubrique 4.5.](#)).

Pour faciliter le passage dans l'estomac, et donc réduire le risque potentiel d'irritation ou d'effets indésirables locaux et ?sophagiens ([voir rubrique 4.4.](#))

- ACIDE ALENDRONIQUE CRISTERS doit être pris strictement au lever, avec un grand verre d'eau du robinet (minimum 200 ml).
- Les patientes doivent impérativement avaler le comprimé d'ACIDE ALENDRONIQUE CRISTERS en entier. Les patientes ne doivent ni écraser ni croquer le comprimé ou le laisser se dissoudre dans leur bouche en raison du risque potentiel d'ulcérations oropharyngées.
- Les patientes ne doivent pas s'allonger jusqu'à l'absorption des premiers aliments de la journée qui devront être pris au moins 30 minutes après la prise du comprimé.
- Les patientes ne doivent pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après la prise d'ACIDE ALENDRONIQUE CRISTERS.
- ACIDE ALENDRONIQUE CRISTERS ne doit pas être pris au coucher ou avant le lever.

Les patientes traitées doivent être supplémentées en calcium et en vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants ([voir rubrique 4.4.](#)).

ACIDE ALENDRONIQUE CRISTERS 70 mg, comprimé n'a pas été étudié dans le traitement de l'ostéoporose induite par les corticoïdes.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Maladies de l'œsophage et autres facteurs qui retardent le transit œsophagien tels que sténose et achalasie.
- Incapacité de se mettre en position verticale ou de se tenir assis en position verticale pendant au moins 30 minutes.
- Hypocalcémie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets indésirables de la partie haute de l'appareil digestif

L'alendronate peut provoquer localement des effets irritants sur la muqueuse œso-gastro-intestinale supérieure. En raison de la possibilité d'une aggravation d'une maladie sous-jacente, l'alendronate doit être prescrit avec prudence chez les patientes ayant une affection gastro-intestinale haute évolutive, telle que dysphagie, maladie œsophagienne, gastrite, duodénite, ulcères ou ayant des antécédents récents (dans l'année écoulée) d'affection gastro-intestinale majeure, tels que ulcère gastro-duodéal ou saignement gastro-intestinal en évolution ou une intervention chirurgicale du tube digestif supérieur autre qu'une pyloroplastie ([voir rubrique 4.3](#)). Pour les patientes chez lesquelles un œsophage de Barrett a été diagnostiqué, les prescripteurs doivent évaluer les bénéfices et les risques potentiels de l'alendronate au cas par cas.

Des réactions œsophagiennes (parfois sévères et nécessitant l'hospitalisation), telles que des œsophagites, des ulcères œsophagiens et des érosions œsophagiennes, rarement suivies de sténoses œsophagiennes, ont été rapportées chez des patientes traitées avec l'alendronate. Les médecins doivent par conséquent être vigilants quant à l'existence de tout signe ou symptôme indiquant une possible réaction œsophagienne et donner des instructions aux patientes d'arrêter l'alendronate et de consulter si elles présentent des symptômes d'irritation œsophagienne tels qu'une dysphagie, une odynophagie, une douleur rétrosternale, l'apparition ou l'aggravation de brûlures rétrosternales.

Le risque d'effets indésirables sévères œsophagiens semble être plus important chez les patientes qui ne suivent pas correctement les instructions sur le mode d'administration de l'alendronate et/ou qui continuent à prendre l'alendronate après avoir eu des symptômes évocateurs d'une irritation œsophagienne. Il est très important que toutes les instructions concernant l'administration d'alendronate soient données à la patiente et comprises par elle ([voir rubrique 4.2](#)). Les patientes doivent être informées du risque plus élevé d'apparition d'effets indésirables au niveau de l'œsophage, si elles ne suivent pas strictement les 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 depuis la commercialisation dont certains cas sévères s'accompagnant de complications.

Ostéonécrose de la mâchoire

Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à une extraction dentaire et/ou une infection locale (y compris une ostéomyélite), a été rapportée chez des patients cancéreux recevant un traitement par des bisphosphonates principalement administrés par voie intraveineuse. Un grand nombre de ces patients recevait aussi une chimiothérapie et des corticoïdes. Une ostéonécrose de la mâchoire a également été rapportée chez des patients traités pour ostéoporose recevant des bisphosphonates par voie orale.

LES FACTEURS DE RISQUE SUIVANTS DOIVENT ETRE PRIS EN COMPTE LORS DE L'EVALUATION DE LA PATIENTE A RISQUE DE DEVELOPPER UNE OSTEONECROSE DE LA MACHOIRE :

- la puissance du bisphosphonate (la plus forte étant celle de l'acide zolédronique), la voie d'administration (voir ci-dessus) et les doses cumulées,
- cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse, tabagisme,
- antécédent de maladie dentaire, mauvaise hygiène bucco-dentaire, maladie parodontale, interventions dentaires invasives et appareils dentaires mal ajustés.

UN EXAMEN DENTAIRE AVEC DES SOINS DENTAIRE PREVENTIFS APPROPRIES DOIT ETRE ENVISAGE AVANT UN TRAITEMENT ORAL PAR BISPHOSPHONATES CHEZ LES PATIENTS AYANT UNE DENTITION EN MAUVAIS ETAT.

Pendant le traitement, ces patientes doivent éviter, si possible, les interventions dentaires invasives. La chirurgie dentaire peut aggraver l'état des patientes développant une ostéonécrose de la mâchoire pendant un traitement par bisphosphonate. Pour les patientes nécessitant une intervention dentaire, il n'y a pas de données disponibles suggérant qu'une interruption du traitement par bisphosphonate réduise le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Le jugement clinique du médecin traitant doit guider la conduite à tenir pour chaque patiente basée sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque individuel.

Durant un traitement par bisphosphonates, chaque patiente doit être incitée à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire, à faire des contrôles dentaires réguliers, et à informer de tout symptôme bucco-dentaire tel que mobilité des dents, douleur ou gonflement.

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 ont réapparu 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 envisagée 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.

Réactions cutanées

Depuis la mise sur le marché, des cas de réactions cutanées sévères, y compris syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique, ont été rapportés.

Oubli d'une prise

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

Insuffisance rénale

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

Métabolisme osseux et minéral

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

L'hypocalcémie doit être corrigée avant de commencer le traitement avec 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. Chez les patientes présentant ces troubles, la calcémie et les symptômes d'hypocalcémie doivent être surveillés lors du traitement par ACIDE ALENDRONIQUE CRISTERS.

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.

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, notamment des infections chroniques de l'oreille.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

En cas d'administration concomitante, il est probable que les aliments et les boissons (y compris l'eau minérale), les médicaments contenant du calcium, les antiacides, ainsi que d'autres médicaments administrés par voie orale interfèrent avec l'absorption d'alendronate. Par conséquent, les patientes doivent attendre au moins 30 minutes après la prise de l'alendronate avant de prendre tout autre médicament par voie orale (voir rubriques 4.2. et 5.2.).

Aucune autre interaction médicamenteuse ayant une signification clinique n'est attendue. Au cours des études cliniques, un certain nombre de patientes ont reçu des estrogènes (par voie vaginale, cutanée, ou orale) alors qu'elles étaient traitées par l'alendronate. Aucun effet indésirable lié à cette association n'a été observé.

En raison de l'irritation gastro-intestinale associée à la prise d'AINS, la prudence est de règle en cas de prise concomitante d'alendronate.

Bien qu'aucune étude d'interaction spécifique n'ait été réalisée, l'alendronate a été administré de façon concomitante dans des études cliniques avec une gamme étendue de médicaments couramment utilisés sans interaction indésirable clinique patente.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

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 grossesse chez le rat a provoqué une dystocie liée à une hypocalcémie (voir rubrique 5.3).

L'alendronate ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'y a pas de données concernant l'excrétion de l'alendronate/les métabolites dans le lait maternel humain. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'alendronate 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. Le taux de bisphosphonate incorporé dans l'os adulte et, par conséquent, le taux disponible pouvant passer dans la circulation générale est directement lié à la dose et la durée d'utilisation des bisphosphonates (voir rubrique 5.2). Il n'y a pas de données sur le risque fœtal chez l'Homme. Cependant il existe un risque théorique d'altération du fœtus, en particulier squelettique, si une femme se retrouve 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

ACIDE ALENDRONIQUE CRISTERS n'a pas d'influence ou a une influence directe négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, certains effets indésirables rapportés avec ACIDE ALENDRONIQUE CRISTERS peuvent modifier l'aptitude de certaines patientes à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les réponses individuelles à ACIDE ALENDRONIQUE CRISTERS peuvent varier (voir rubrique 4.8).

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans une étude clinique d'une durée d'1 an chez des femmes ménopausées ayant une ostéoporose, les profils globaux de sécurité d'emploi avec l'alendronate 70 mg (n = 519) et l'alendronate 10 mg/jour (n = 370) ont été similaires.

Dans deux études cliniques d'une durée de 3 ans chez des femmes ménopausées (alendronate 10 mg : n = 196, placebo : n = 397) avec un protocole pratiquement identique, les profils globaux de sécurité d'emploi avec l'alendronate 10 mg/jour et un placebo ont été similaires.

Les événements indésirables rapportés par les investigateurs comme possiblement, probablement ou définitivement liés au médicament sont présentés ci-dessous s'ils sont survenus chez ? 1 % des patientes traitées dans l'un ou l'autre des groupes thérapeutiques de l'étude d'1 an, ou chez ? 1 % des patientes traitées par l'alendronate 10 mg/jour avec une incidence supérieure à celle des patientes sous placebo dans les études de 3 ans :

| | Etude sur 1 an | | Etude sur 3 ans | |
|------------------------|--|---|---|---------------------------|
| | alendronate 70 mg (n = 519) % | alendronate 10 mg/jour (n = 370) % | alendronate 10 mg/jour (n = 196) % | Placebo (n = 397) % |
| Gastro-intestinaux : | | | | |
| douleurs abdominales | 3,7 | 3,0 | 6,6 | 4,8 |
| dyspepsie | 2,7 | 2,2 | 3,6 | 3,5 |
| réurgitation acide | 1,9 | 2,4 | 2,0 | 4,3 |
| nausées | 1,9 | 2,4 | 3,6 | 4,0 |
| ballonnement 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 ?sophagien | 0,0 | 0,0 | 1,5 | 0,0 |

Musculo-squelettiques :

| | | | | |
|---|-----|-----|-----|-----|
| douleurs ostéoarticulaires ou musculaires | 2,9 | 3,2 | 4,1 | 2,5 |
|---|-----|-----|-----|-----|

| | | | | |
|---------------------|-----|-----|-----|-----|
| crampes musculaires | 0,2 | 1,1 | 0,0 | 1,0 |
|---------------------|-----|-----|-----|-----|

Neurologiques :

| | | | | |
|-----------|-----|-----|-----|-----|
| céphalées | 0,4 | 0,3 | 2,6 | 1,5 |
|-----------|-----|-----|-----|-----|

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés au cours des études cliniques et/ou depuis la commercialisation :

Définition des fréquences : Très fréquents (? 1/10), fréquents (? 1/100, < 1/10), peu fréquents (? 1/1 000, < 1/100), rares (? 1/10 000, < 1/1 000), très rares (? 1/10 000 incluant les cas isolés).

| Classes de systèmes d'organe | Fréquence | Effets indésirables |
|---|--------------|---|
| Affections du système immunitaire | Rare | réactions d'hypersensibilité dont urticaire et angio-?dème. |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | 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'?il (uvéïte, sclérite, épisclérite). |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | Fréquent | vertige? |
| Affections gastro-intestinales | Fréquent | douleurs abdominales, dyspepsie, constipation, diarrhée, flatulence, ulcère ?sophagien*, dysphagie*, ballonnement abdominal, régurgitation acide. |
| | Peu fréquent | nausée, vomissements, gastrite, ?sophagite*, érosions ?sophagiennes*, méloéna? |
| | Rare | sténose ?sophagienne*, ulcérations oropharyngées*, PUS (perforation, ulcères, saignement) de la partie haute du tractus gastro-intestinal§. |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Fréquent | alopécie?, prurit? |
| | Peu fréquent | rash, érythème. |

| | | |
|---|---------------|---|
| | Rare | rash avec photosensibilité, réactions cutanées sévères, y compris syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique [?] . |
| Affections musculo-squelettiques, 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 de classe des bisphosphonates) [?] . |
| | Très rare | Ostéonécrose du conduit auditif externe (effets indésirables de la classe des bisphosphonates). |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fréquent | asthénie [?] , ?dème 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.

? Identifié depuis la commercialisation

§ [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.

? Rapporté après la commercialisation.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

Une hypocalcémie, une hypophosphorémie et des événements indésirables de la partie haute du tractus gastro-intestinal, tels que mauvaise digestion, brûlures d'estomac, ?sophagite, gastrite, ou ulcère, peuvent se produire en cas de surdosage par voie orale.

Conduite à tenir

On ne dispose pas de données spécifiques sur la conduite à tenir en cas de surdosage par l'alendronate. Du lait ou des antiacides devraient être administrés afin de chélater l'alendronate. Pour éviter le risque d'irritation ?sophagienne, il faut éviter d'induire des vomissements et la patiente doit rester en position verticale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

Le principe actif, l'alendronate monosodique trihydraté, est un bisphosphonate qui inhibe la résorption osseuse des ostéoclastes sans effet direct sur la formation de l'os. Les études pré cliniques ont montré une localisation préférentielle de l'alendronate aux sites actifs de résorption. L'activité des ostéoclastes est inhibée, mais ni leur recrutement ni leur fixation ne sont affectés. Pendant le traitement par l'alendronate, la qualité de l'os formé est normale.

Efficacité et sécurité clinique

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique

L'ostéoporose est définie par une densité minérale osseuse (DMO) au rachis ou au col du fémur à 2,5 écart-type en dessous de la valeur moyenne d'une population normale jeune ou par un antécédent de fracture de fragilité osseuse, indépendamment de la DMO.

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

Les effets de l'alendronate sur la masse osseuse et sur l'incidence des fractures chez la femme ménopausée ont été analysés au cours de deux études d'efficacité initiales selon un protocole identique (n = 994) ainsi que dans l'étude FIT (Fracture Intervention Trial) (n = 6 459).

Dans les études d'efficacité initiales, l'alendronate à la dose de 10 mg par jour pendant 3 ans, a entraîné des augmentations moyennes de la DMO au niveau du rachis lombaire, du col du fémur, et du trochanter respectivement de 8,8 %, 5,9 %, et 7,8 %, par rapport au placebo. La DMO du corps entier a également augmenté de façon significative. Il y a eu une réduction de 48 % du taux de patientes présentant une ou plusieurs fractures vertébrales dans le groupe traité

par l'alendronate par rapport au groupe placebo (alendronate 3,2 % et placebo 6,2 %). Dans l'extension à 2 ans de ces études, la DMO au niveau du rachis et du trochanter a continué d'augmenter et la DMO du col du fémur et du corps entier s'est maintenue.

L'essai FIT comprenait deux études contrôlées versus placebo avec l'alendronate en utilisation quotidienne (5 mg par jour pendant 2 ans et 10 mg par jour pendant un à deux ans supplémentaires) :

- FIT 1 : Une étude de 3 ans chez 2027 patientes ayant au moins une fracture (tassement) vertébrale. Dans cette étude, l'administration quotidienne d'alendronate a réduit l'incidence d'au moins une nouvelle fracture vertébrale de 47 % (alendronate 7,9 % et placebo 15,0 %). De plus, une réduction statistiquement significative a été observée sur l'incidence des fractures de la hanche (1,1 % et 2,2 %, soit une réduction de 51 %).
- FIT 2 : Une étude de 4 ans chez 4432 patientes ayant une masse osseuse basse mais sans fracture vertébrale préexistante. Dans cette étude, dans l'analyse du sous-groupe des femmes ostéoporotiques (37 % de la population globale qui correspond à la définition de l'ostéoporose ci-dessus), a été observée une différence significative de l'incidence des fractures de la hanche (alendronate 1,0 % et placebo 2,2 %, soit une réduction de 56 %) et de l'incidence d'au moins une fracture vertébrale (2,9 % et 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 monosodique a été étudié chez un petit nombre de patients âgés de moins de 18 ans, souffrant d'ostéogenèse imparfaite. Les résultats sont insuffisants pour permettre son utilisation chez l'enfant souffrant d'ostéogenèse imparfaite.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Par rapport à une dose de référence administrée par voie intraveineuse, la biodisponibilité absolue de l'alendronate chez la femme par voie orale est d'environ 0,64 % pour des doses allant de 5 à 70 mg lorsqu'on l'administre à jeun après une nuit et deux heures avant un petit déjeuner normal. Lorsque l'alendronate est administré une heure ou une demi-heure avant un petit déjeuner normal, la biodisponibilité est diminuée de façon identique (valeur estimée à 0,46 % et 0,39 %). Dans les études réalisées dans l'ostéoporose, l'alendronate a été efficace lorsqu'on l'a administré 30 minutes au moins avant les premiers aliments ou boissons de la journée.

La biodisponibilité a été quasi-nulle lorsque l'alendronate a été administré au cours d'un petit déjeuner normal ou dans les deux heures qui ont suivi. L'administration concomitante d'alendronate avec du café ou du jus d'orange a réduit sa biodisponibilité d'environ 60 %.

Chez le sujet sain, l'administration de 20 mg de prednisone par voie orale (3 fois par jour pendant 5 jours) n'a pas produit de changement cliniquement significatif de la biodisponibilité orale de l'alendronate (augmentation moyenne comprise entre 20 % et 44 %).

Distribution

Les études chez le rat à la dose d'1 mg/kg par voie intraveineuse montrent que l'alendronate initialement réparti dans les tissus mous, est ensuite rapidement redistribué au niveau de l'os ou excrété dans les urines.

Le volume moyen de distribution à l'équilibre est au moins de 28 l. chez l'homme. Après administration d'alendronate per os à doses thérapeutiques, les concentrations plasmatiques sont trop faibles pour permettre une détection analytique (< 5 ng/ml). La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 78 %.

Biotransformation

Aucun métabolisme de l'alendronate n'a été mis en évidence, ni chez l'homme ni chez l'animal.

Élimination

Après administration par voie intraveineuse d'une dose unique d'alendronate marqué au C¹⁴, environ 50 % de la radioactivité est excrétée dans les urines dans les 72 heures. Peu ou pas de radioactivité n'est retrouvée dans les fèces. A la suite d'une dose intraveineuse de 10 mg, la clairance rénale de l'alendronate est de 71 ml/mn, et la clairance systémique ne dépasse pas 200 ml/mn. Les concentrations plasmatiques diminuent de plus de 95 % dans les 6 heures qui suivent l'administration par voie intraveineuse.

On estime que la demi-vie terminale chez l'homme est supérieure à 10 ans, reflétant ainsi la libération de l'alendronate à partir du squelette.

Chez le rat, l'alendronate n'est pas excrété par les systèmes rénaux de transport acides ou basiques.

L'alendronate n'est donc pas susceptible d'interférer avec d'autres substances sur ce système d'excrétion chez l'homme.

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, aucune preuve d'une saturation de la captation osseuse n'a été mise en évidence dans une étude à long terme après administration intraveineuse de doses répétées allant jusqu'à une dose totale de 35 mg/kg. Bien qu'aucune donnée ne soit disponible, il est vraisemblable que, comme chez l'animal, l'élimination d'alendronate par le rein soit diminuée chez les patientes ayant une insuffisance rénale.

En conséquence, on pourrait s'attendre à une accumulation quelque peu supérieure d'alendronate dans l'os chez les patientes ayant une insuffisance rénale ([voir rubrique 4.2.](#)).

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques ne montrent pas de risque particulier pour l'homme, sur la base des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, et du pouvoir carcinogène. Des études chez le rat ont montré que le traitement par l'alendronate pendant la grossesse a été associé à une dystocie chez les descendants à la mise bas, liée à une hypocalcémie. Dans les études, l'administration de doses élevées chez le rat a montré une augmentation de l'incidence d'une ossification fœtale incomplète. Le risque chez

l'homme est inconnu.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline, crospovidone, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés sous plaquettes (Alu/PVC). Boîte de 2, 4, 8, 12 ou 40 comprimés.

Comprimés sous plaquettes (Alu/PVDC). Boîte de 2, 4, 8, 12 ou 40 comprimés.

Comprimés sous plaquettes (Polyamide/Alu/PVC). Boîte de 2, 4, 8, 12 ou 40 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

CRISTERS

22 QUAI GALLIENI

92150 SURESNES

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

- 34009 391 414 3 5 : Comprimés sous plaquettes (Alu/PVC). Boîte de 2.
- 34009 391 416 6 4 : Comprimés sous plaquettes (Alu/PVC). Boîte de 4.
- 34009 391 417 2 5 : Comprimés sous plaquettes (Alu/PVC). Boîte de 8.
- 34009 391 418 9 3 : Comprimés sous plaquettes (Alu/PVC). Boîte de 12.
- 34009 391 419 5 4 : Comprimés sous plaquettes (Alu/PVC). Boîte de 40.
- 34009 391 420 3 6 : Comprimés sous plaquettes (Alu/PVDC). Boîte de 2.
- 34009 391 422 6 5 : Comprimés sous plaquettes (Alu/PVDC). Boîte de 4.

- 34009 391 423 2 6 : Comprimés sous plaquettes (Alu/PVDC). Boîte de 8.
- 34009 391 424 9 4 : Comprimés sous plaquettes (Alu/PVDC). Boîte de 12.
- 34009 391 425 5 5 : Comprimés sous plaquettes (Alu/PVDC). Boîte de 40.
- 34009 391 426 1 6 : Comprimés sous plaquettes (Polyamide/Alu/PVC). Boîte de 2.
- 34009 391 427 8 4 : Comprimés sous plaquettes (Polyamide/Alu/PVC). Boîte de 4.
- 34009 391 428 4 5 : Comprimés sous plaquettes (Polyamide/Alu/PVC). Boîte de 8.
- 34009 391 429 0 6 : Comprimés sous plaquettes (Polyamide/Alu/PVC). Boîte de 12.
- 34009 391 430 9 5 : Comprimés sous plaquettes (Polyamide/Alu/PVC). Boîte de 40.

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

Date de première autorisation : 19/12/2008

Date de dernier renouvellement : 19/12/2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<{JJ mois AAAA}>

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I