ANSM - Mis à jour le : 09/01/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACIDE ALENDRONIQUE/VITAMINE D3 TEVA SANTE 70 mg/2800 UI, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 70 mg d'acide alendronique (sous forme d'alendronate sodique monohydraté) et 70 microgrammes (2800 UI) de cholécalciférol (vitamine D3).

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 5,6 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé en forme de gélule, blanc à blanc cassé, d'environ 12,7 mm x 6,4 mm, comportant la mention « A70 » gravée sur une face et la mention « 2800 » gravée sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Acide alendronique/Vitamine D3 Teva Santé est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque d'insuffisance en vitamine D.

Il réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est d'un comprimé d'Acide alendronique/Vitamine D3 Teva Santé une fois par semaine.

Les patientes doivent être averties que si elles oublient une dose d'Acide alendronique/Vitamine D3 Teva Santé, elles doivent prendre un comprimé le lendemain matin du jour où elles s'en aperçoivent. Elles ne doivent pas prendre deux comprimés le même jour, mais doivent revenir à la prise hebdomadaire du comprimé en se basant sur le jour choisi initialement.

En raison de la physiopathologie de l'ostéoporose, Acide alendronique/Vitamine D3 Teva Santé est destiné au traitement à long-terme.

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/Vitamine D3 Teva Santé, particulièrement après 5 ans ou plus de traitement.

Les patientes traitées doivent être supplémentées en calcium si leurs apports alimentaires sont insuffisants (voir rubrique 4.4). Un apport supplémentaire en vitamine D ne doit être envisagé qu'après une évaluation individuelle des patientes, prenant en compte tout apport de vitamine D, qu'il soit issu des compléments vitaminiques ou alimentaires. L'équivalence entre la prise hebdomadaire de 2800 UI de vitamine D3 d'un comprimé d'Acide alendronique/Vitamine D3 Teva Santé et d'une dose quotidienne de 400 UI de vitamine D n'a pas été étudiée.

Personnes âgées

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

Insuffisance rénale

En raison du manque d'expérience, Acide alendronique/Vitamine D3 Teva Santé n'est pas recommandé chez les patientes présentant une insuffisance rénale caractérisée par une clairance de la créatinine inférieure à 35 ml/min. Aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez les patientes ayant une clairance de la créatinine supérieure à 35 ml/min.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Acide alendronique/Vitamine D3 Teva Santé chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Acide alendronique/Vitamine D3 Teva Santé ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans du fait de l'absence de données pour l'association acide alendronique/cholécalciférol. Les données actuellement disponibles pour l'acide alendronique dans la population pédiatrique sont décrites en rubrique 5.1.

Mode d'administration

Voie orale.

Pour permettre une absorption adéquate de l'alendronate :

Acide alendronique/Vitamine D3 Teva Santé doit être pris avec de l'eau du robinet uniquement (pas d'eau minérale), au moins 30 minutes avant l'absorption des premiers aliments, boissons ou médicaments de la journée (incluant les antiacides, les médicaments contenant du calcium et les vitamines). Les autres boissons (y compris l'eau minérale), les aliments ou certains médicaments risquent de diminuer l'absorption de l'alendronate (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Les instructions suivantes doivent être strictement respectées de façon à réduire le risque d'irritation œsophagienne et les effets indésirables associés (voir rubrique 4.4) :

- Acide alendronique/Vitamine D3 Teva Santé doit être avalé strictement après le lever, avec un grand verre d'eau du robinet (minimum 200 ml).

- Les patientes doivent impérativement avaler le comprimé d'Acide alendronique/Vitamine D3 Teva Santé en entier. Les patientes ne doivent ni écraser ni croquer le comprimé ni le laisser se dissoudre dans leur bouche en raison du risque potentiel d'ulcérations oropharyngées.

- Les patientes ne doivent pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après la prise d'Acide alendronique/Vitamine D3 Teva Santé et jusqu'à l'absorption des premiers aliments de la journée.

- Acide alendronique/Vitamine D3 Teva Santé ne doit pas être pris au coucher ou avant le lever.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Anomalies de l'œsophage et autres facteurs qui retardent le transit œsophagien tels que sténose et achalasie.

- Incapacité de se mettre debout ou de se tenir assis en position verticale pendant au moins 30 minutes.

- Hypocalcémie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Alendronate

Effets indésirables de la partie haute de l'appareil digestif

L'alendronate peut provoquer localement des irritations de la muqueuse œso-gastro-intestinale haute. 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 chez les patientes ayant des antécédents récents (dans l'année écoulée) d'affection gastro-intestinale majeure, tels que ulcère gastro-duodénal, saignement gastro-intestinal en évolution ou 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 l'instruction 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, ou l'apparition ou l'aggravation de brûlures rétrosternales (voir rubrique 4.8).

Le risque d'effets indésirables œsophagiens sévères 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 soient comprises par elle (voir rubrique 4.2). Les patientes doivent être informées que si elles ne suivent pas strictement les instructions d'administration, le risque d'apparition d'effets indésirables au niveau de l'œsophage pourrait être accru.

Bien qu'aucune augmentation du risque n'ait été observée au cours de larges études cliniques avec l'alendronate, de rares cas d'ulcères gastriques et duodénaux ont été rapportés depuis la commercialisation dont certains cas étaient sévères et s'accompagnaient de complications (voir

rubrique 4.8).

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 comprenant des bisphosphonates principalement administrés par voie intraveineuse. Un grand nombre de ces patients recevait aussi une chimiothérapie et une corticothérapie. Une ostéonécrose de la mâchoire a également été rapportée chez des patients traités pour ostéoporose et recevant des bisphosphonates par voie orale.

Les facteurs de risque suivants doivent être pris en compte lors de l'évaluation du risque encouru par une personne de développer une ostéonécrose de la mâchoire :

- 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 dentaires préventifs appropriés doit être envisagé avant un traitement oral par bisphosphonates chez les patients ayant une dentition en mauvais état.

Pendant le traitement, ces patients doivent éviter, si possible, les interventions dentaires invasives. La chirurgie dentaire peut aggraver l'état des patients développant une ostéonécrose de la mâchoire pendant un traitement par bisphosphonates. Pour les patients nécessitant une intervention dentaire, il n'y a pas de données disponibles suggérant qu'une interruption du traitement par bisphosphonates réduise le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Le jugement clinique du médecin traitant doit guider la conduite à tenir pour chaque patient 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 rapporter tout symptôme buccodentaire tel que mobilité des dents, douleur ou gonflement.

Ostéonécrose du conduit auditif externe

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

Douleurs musculo-squelettiques

Chez les patientes prenant des bisphosphonates, des douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires ont été rapportées. Depuis la mise sur le marché, ces symptômes ont rarement été graves et/ou handicapants (voir rubrique 4.8). Le délai d'apparition des symptômes se situait entre un jour et plusieurs mois après le début du traitement. Les symptômes de la plupart des

patientes ont disparu après l'arrêt du traitement. Chez certaines d'entre elles, une réapparition de ces symptômes a été observée à la reprise du traitement par le même médicament ou par 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'aine, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patientes traitées par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire. Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. L'arrêt du traitement par bisphosphonates chez les patientes chez lesquelles une fracture fémorale atypique est suspectée doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour la patiente.

Durant le traitement par bisphosphonates, les patientes doivent être informées que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aine doit être rapportée et toutes les patientes présentant de tels symptômes devront être examinées pour rechercher une fracture fémorale atypique.

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.

Insuffisance rénale

Acide alendronique/Vitamine D3 Teva Santé ne doit pas être administré chez les patientes qui présentent une insuffisance rénale caractérisée par une clairance de la créatinine inférieure à 35 ml/min (voir rubrique 4.2).

Métabolisme minéral et osseux

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 par Acide alendronique/Vitamine D3 Teva Santé (voir rubrique 4.3). De même, les autres troubles du métabolisme osseux (tels que les carences en vitamine D et l'hypoparathyroïdie) doivent être efficacement corrigés avant de commencer le traitement par Acide alendronique/Vitamine D3 Teva Santé. La teneur en vitamine D d'Acide alendronique/Vitamine D3 Teva Santé ne convient pas pour la correction d'une carence en vitamine D. Chez les patientes présentant ces troubles, la calcémie et les symptômes d'hypocalcémie doivent être surveillés lors du traitement par Acide alendronique/Vitamine D3 Teva Santé.

En raison des effets positifs de l’alendronate sur l'augmentation de la masse osseuse, une diminution de la calcémie et de la phosphorémie peut survenir, en particulier 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 de rares cas d’hypocalcémie symptomatique, parfois sévères et souvent survenus chez des patientes ayant des facteurs de risques (par exemple hypoparathyroïdie, carence en vitamine D et malabsorption du calcium) (voir rubrique 4.8).

Cholécalciférol

La vitamine D3 peut accentuer l’importance d’une hypercalcémie et/ou d’une hypercalciurie quand elle est administrée à des patientes atteintes de maladies associées à une surproduction non contrôlée de calcitriol (par ex : leucémie, lymphome, sarcoïdose). La calcémie et la calciurie doivent être surveillées chez ces patientes.

Les patientes atteintes d'un syndrome de malabsorption sont susceptibles de ne pas assimiler correctement la vitamine D3.

Excipients

Saccharose

Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c’est-à-dire qu’il est essentiellement « sans sodium ».

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

Alendronate

En cas d'administration concomitante, il est probable que les aliments et les boissons (y compris l’eau minérale), les suppléments calciques, les antiacides, ainsi que d'autres médicaments administrés par voie orale interfèrent avec l'absorption de l'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).

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

Cholécalciférol

L’olestra, les huiles minérales, l’orlistat et les chélateurs de l’acide biliaire (par ex : cholestyramine, colestipol) peuvent diminuer l’absorption de la vitamine D. Les anticonvulsivants, la cimétidine et les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter le catabolisme de la vitamine D. Un apport supplémentaire en vitamine D ne doit être envisagé qu'après une évaluation individuelle des patientes.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Acide alendronique/Vitamine D3 Teva Santé est seulement indiqué chez les femmes ménopausées et par conséquent ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes ou

allaitantes.

Grossesse

Il n’existe pas ou peu de données relatives à l’utilisation de l’alendronate chez la femme enceinte. Les études 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). Des études menées chez l’animal avec de fortes doses de vitamine D ont montré une hypercalcémie et une toxicité sur la fonction de reproduction (voir rubrique 5.3). Acide alendronique/Vitamine D3 Teva Santé ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si l’alendronate/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.. Le cholécalciférol et certains de ses métabolites actifs passent dans le lait maternel. Acide alendronique/Vitamine D3 Teva Santé 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. La quantité de bisphosphonates incorporée dans l'os adulte, et par conséquent, la quantité disponible pour passer dans la circulation générale est directement liée 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 de variables sur ce risque, telles que la durée entre l'arrêt du traitement par bisphosphonates et la conception, la nature du bisphosphonate utilisé et la voie d'administration (intraveineuse *versus* orale), n'a pas été étudié.

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

Acide alendronique/Vitamine D3 Teva Santé n’a aucun effet ou un effet direct négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patientes peuvent présenter certains effets indésirables (par exemple vision trouble, étourdissement et douleurs sévères osseuses, musculaires ou articulaires [voir rubrique 4.8]) qui peuvent avoir une influence sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés concernent la partie haute de l'appareil digestif, incluant douleur abdominale, dyspepsie, ulcère de l'œsophage, dysphagie, distension abdominale et régurgitation acide (> 1 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des études cliniques et/ou depuis la commercialisation de l’alendronate.

Il n’y a pas eu d'effets indésirables supplémentaires observés avec l'association d’acide alendronique et de cholécalciférol.

Les fréquences sont définies ainsi : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, 1/10), peu fréquent (? 1/1 000, 1/100), rare (? 1/10 000, 1/1 000), très rare (1/10 000), indéterminée (ne peut être calculée, à partir des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système Immunitaire :	Rare	réactions d'hypersensibilité dont urticaire et angio-œdème
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	Rare	hypocalcémie symptomatique, souvent associée à des facteurs de risques[1]
Affections du système nerveux :	Fréquent	céphalées, étourdissement[2]
	Peu fréquent	dysgueusie[2]
Affections oculaires :	Peu fréquent	inflammation de l'œil (uvéite, sclérite ou épisclérite)
Affections de l'oreille et du labyrinthe :	Fréquent	vertige[2]
	Très rare	ostéonécrose du conduit auditif externe (effet indésirable de la classe des bisphosphonates)
Affections gastro-intestinales :	Fréquent	douleurs abdominales, dyspepsie, constipation, diarrhée, flatulence, ulcère œsophagien[3], dysphagie[3], ballonnement abdominal, régurgitation acide
	Peu fréquent	nausées, vomissements, gastrite, œsophagite[3], érosions œsophagiennes[3], méléna[2]
	Rare	sténose œsophagienne[3], ulcération oropharyngée[3], PUS (perforation, ulcères, saignement) de la partie haute du tractus gastro-intestinal[1]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	Fréquent	alopécie[2], prurit[2]
	Peu fréquent	rash, érythème
	Rare	rash avec photosensibilité, réactions cutanées sévères, y compris syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique[4] (syndrome de Lyell)

Affections musculo-squelettiques et systémiques :	Très fréquent	douleurs musculosquelettiques (os, muscle ou articulations) parfois sévères[1,2]
	Fréquent	gonflement des articulations[1]
	Rare	ostéonécrose de la mâchoire[1,4] ; fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effets indésirables de classe des bisphosphonates)
	Indéterminée	Fractures atypiques des os autres que le fémur
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	Fréquent	asthénie[2], œdème périphérique[2]
	Peu fréquent	symptômes transitoires de type réaction aiguë (myalgies, malaise et rarement fièvre), généralement observés en début de traitement[2]

[1] Voir rubrique 4.4.

[2] La fréquence était similaire lors des études cliniques entre le groupe médicament et le groupe placebo.

[3] Voir rubriques 4.2 et 4.4.

[4] Cet effet indésirable a été identifié par la pharmacovigilance depuis la commercialisation. La fréquence rare a été estimée d'après des essais cliniques appropriés.

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 (effets indésirables 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 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 : https://signalement.social-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Alendronate

Symptômes

Une hypocalcémie, une hypophosphorémie et des effets indésirables de la partie haute du tractus gastro-intestinal, tels que mauvaise digestion, brûlures d'estomac, œsophagite, 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. En cas de surdosage par Acide alendronique/Vitamine D3 Teva Santé, du lait ou des antiacides seront administrés afin de chélater l'alendronate. En raison du risque d'irritation œsophagienne, il ne faut pas provoquer de vomissements et la patiente doit rester en position verticale.

Cholécalciférol

A des doses inférieures à 10 000 UI par jour, aucune toxicité de la vitamine D n'a été documentée lors de traitements à long terme chez des adultes généralement sains. Dans une étude clinique chez des adultes sains, une dose journalière de 4 000 UI de vitamine D3 durant une période pouvant aller jusqu'à 5 mois n'a pas été associée à une hypercalcémie ou une hypercalciurie.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour le traitement des désordres osseux, Bisphosphonates en association, code ATC : M05BB03.

Mécanisme d'action

Alendronate

L'alendronate monosodique 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 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.

Cholécalciférol (vitamine D3)

La vitamine D3 est produite dans la peau par transformation du 7-déhydrocholestérol en vitamine D3 sous l'action de la lumière ultraviolette. En l'absence d'exposition suffisante à la lumière du soleil, la vitamine D3 est un nutriment alimentaire indispensable. La vitamine D3 est transformée en 25-hydroxyvitamine D3 dans le foie, et y est conservée jusqu'à utilisation. La transformation dans le rein en hormone active de mobilisation du calcium, la 1,25-dihydroxyvitamine D3 (calcitriol) est étroitement régulée. L'action principale de la 1,25-dihydroxyvitamine D3 est d'accroître l'absorption intestinale du calcium et du phosphate ainsi que d'équilibrer le bilan phospho-calcique, la formation et la résorption osseuse.

La vitamine D3 est nécessaire à la formation normale de l'os. Une carence en vitamine D apparaît quand l'exposition solaire et l'apport alimentaire sont tous les deux insuffisants. La

carence est associée à une balance calcique négative, une perte osseuse et un risque accru de fracture osseuse. Dans les cas graves, le déficit entraîne une hyperparathyroïdie secondaire, une hypophosphorémie, une faiblesse musculaire proximale et une ostéomalacie, un risque accru de chutes et de fractures chez les individus ostéoporotiques. Un apport supplémentaire en vitamine D réduit ces risques et leurs conséquences.

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

Efficacité et sécurité clinique

Etudes Acide alendronique/Vitamine D3

L'effet du dosage le plus faible d'Acide alendronique/Vitamine D3 (70 mg d'alendronate/2800 UI de vitamine D3) sur le taux en vitamine D a été démontré lors d'une étude internationale de 15 semaines, chez 682 femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique (25-hydroxyvitamine D sérique à l'inclusion : moyenne, 56 nmol/l soit 22,3 ng/ml ; intervalle, 22,5-225 nmol/l soit 9-90 ng/ml). Les patientes ont reçu une fois par semaine soit Acide alendronique/Vitamine D3, au dosage le plus faible (70 mg/2800 UI) (n = 350), soit FOSAMAX 70 mg (alendronate) (n = 332) ; des apports complémentaires en vitamine D étaient interdits. Après 15 semaines de traitement, les taux moyens sériques de 25-hydroxyvitamine D étaient significativement plus élevés (26 %) dans le groupe Acide alendronique/Vitamine D3 (70 mg/2800 UI) (56 nmol/l soit 23 ng/ml) que dans le groupe alendronate seul (46 nmol/l soit 18,2 ng/ml). Le pourcentage de patientes avec une insuffisance en vitamine D (25-hydroxyvitamine D sérique 37,5 nmol/l soit 15 ng/ml) était significativement réduit de 62,5 % avec Acide alendronique/Vitamine D3 (70 mg/2800 UI) *versus* alendronate seul (12 % versus 32 %, respectivement) à la semaine 15. Le pourcentage de patientes avec un déficit en vitamine D (25-hydroxyvitamine D sérique 22,5 nmol/l soit 9 ng/ml) était significativement réduit de 92 % avec Acide alendronique/Vitamine D3 (70 mg/2800 UI) *versus* alendronate seul (1 % *versus* 13 %, respectivement). Dans cette étude, les taux moyens de 25-hydroxyvitamine D chez les patientes avec une insuffisance en vitamine D à l'inclusion (25-hydroxyvitamine D, 22,5 à 37,5 nmol/l soit 9 à 15 ng/ml) ont augmenté de 30 nmol/l soit 12,1 ng/ml à 40 nmol/l soit 15,9 ng/ml à la semaine 15 dans le groupe Acide alendronique/Vitamine D3 (70 mg/2800 UI) (n = 75) et ont diminué de 30 nmol/l soit 12,0 ng/ml à l'inclusion à 26 nmol/l soit 10,4 ng/ml à la semaine 15 dans le groupe alendronate seul (n = 70). Il n'y avait pas de différence entre les valeurs moyennes de la calcémie, de la phosphorémie ou de la calciurie des 24 heures entre les groupes de traitement.

L'effet du dosage le plus faible d'Acide alendronique/Vitamine D3 (70 mg d'alendronate/2 800 UI de vitamine D3) avec l'ajout de 2 800 UI de vitamine D3, soit un total de 5 600 UI (quantité de vitamine D3 dans le dosage le plus fort d'Acide alendronique/Vitamine D3) une fois par semaine a été démontré lors d'une extension d'étude de 24 semaines, chez 619 femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique. Les patientes du groupe 2 800 UI de vitamine D3 ont reçu Acide alendronique/Vitamine D3 (70 mg/2 800 UI) (n = 299) et les patientes du groupe 5 600 UI de vitamine D3 ont reçu Acide alendronique/Vitamine D3 (70 mg/2 800 UI) avec l'ajout de 2 800 UI de vitamine D3 (n = 309) une fois par semaine ; des apports complémentaires en vitamine D étaient permis. Après 24 semaines de traitement, les taux moyens sériques de 25-hydroxyvitamine D étaient significativement plus élevés dans le groupe 5 600 UI de vitamine D3 (69 nmol/l soit 27,6 ng/ml) que dans le groupe 2 800 UI de vitamine D3 (64 nmol/l soit 25,5 ng/ml). Le pourcentage de patientes présentant une insuffisance en vitamine D était de 5,4 % dans le groupe 2 800 UI de vitamine D3 versus 3,2 % dans le groupe 5 600 UI de vitamine D3 pendant l'extension d'étude de 24 semaines.

Le pourcentage de patientes présentant un déficit en vitamine D était de 0,3 % dans le groupe 2 800 UI de vitamine D3 versus zéro dans le groupe 5 600 UI de vitamine D3. Il n'y avait pas de

différence entre les valeurs moyennes de la calcémie, de la phosphorémie ou de la calciurie des 24 heures entre les groupes de traitement. Le pourcentage de patientes avec une hypercalciurie à la fin de la période d'extension de 24 semaines n'était pas statistiquement différent entre les groupes de traitement.

Etudes alendronate

L'équivalence thérapeutique de l'alendronate 70 mg une fois par semaine (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 lombaire à 1 an, par rapport aux valeurs initiales ont été de 5,1 % (IC à 95 % : 4,8 %-5,4 %) dans le groupe alendronate 70 mg une fois par semaine et de 5,4 % (IC à 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 a entraîné des augmentations moyennes de la DMO au niveau du rachis, du col du fémur, et du trochanter, respectivement de 8,8 %, 5,9 %, et 7,8 % à 3 ans, 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 ou deux ans supplémentaires) :

- FIT 1 : Une étude de 3 ans chez 2 027 patientes ayant au moins une fracture (tassement) vertébrale à l'inclusion. Dans cette étude, l'administration quotidienne d'alendronate a réduit l'incidence d'au moins une nouvelle fracture vertébrale de 47 % (alendronate 7,9 % *versus* placebo 15,0 %). De plus, une réduction statistiquement significative a été observée sur l'incidence des fractures de la hanche (1,1 % *versus* 2,2 %, soit une réduction de 51 %).

- FIT 2 : Une étude de 4 ans chez 4 432 patientes ayant une masse osseuse basse mais sans fracture vertébrale à l'inclusion. 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 % *versus* placebo 2,2 %, soit une réduction de 56 %) et de l'incidence d'au moins une fracture vertébrale (2,9 % *versus* 5,8 %, soit une réduction de 50 %).

Résultats des tests 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

Alendronate

Absorption

Par rapport à une dose de référence administrée par voie intraveineuse, la biodisponibilité moyenne 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 au moins 30 minutes avant les premiers aliments ou boissons de la journée.

L'alendronate du comprimé d'Acide alendronique/Vitamine D3 (70 mg/2800 UI) est bioéquivalent au comprimé de 70 mg d'alendronate.

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 prednisone par voie orale (20 mg 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 en excluant le volume osseux 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 chez l'Homme est d'environ 78 %.

Biotransformation

Rien ne suggère que l'alendronate est métabolisé chez l'animal ou chez l'Homme.

Élimination

Après administration par voie intraveineuse d'une dose unique d'alendronate marqué au [$_{14}$C], environ 50 % de la radioactivité est excrétée dans les urines dans les 72 heures. Peu ou pas de radioactivité est retrouvée dans les fèces. À la suite d'une dose intraveineuse unique de 10 mg, la clairance rénale de l'alendronate est de 71 ml/min, et la clairance systémique ne dépasse pas

200 ml/min. 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. On ne s'attend donc pas à ce que l'alendronate interfère avec d'autres substances médicamenteuses sur ce système d'excrétion chez l'Homme.

Cholécalciférol

Absorption

Chez des sujets adultes sains (hommes et femmes), après une administration d'Acide alendronique/Vitamine D3 70 mg/2 800 UI comprimés à jeun après une nuit et 2 heures avant un repas, l'aire sous la courbe moyenne des concentrations sériques en fonction du temps ($ASC_{0\text{-}120\ heures}$) de la vitamine D3 (taux non ajustés de vitamine D3 endogène) était de 296,4 ng.h/ml. La moyenne des concentrations sériques maximales (C_{max}) en vitamine D3 était de 5,9 ng/ml, et le temps médian pour atteindre la concentration sérique maximale (T_{max}) était de 12 heures. La biodisponibilité des 2800 UI de vitamine D3 contenue dans Acide alendronique/Vitamine D3 est similaire à celle des 2800 UI de vitamine D3 administrée seule.

Distribution

Après absorption, la vitamine D3 liée aux chylomicrons atteint la circulation sanguine. La vitamine D3 est rapidement distribuée en grande partie dans le foie où elle est métabolisée en 25-hydroxyvitamine D3, qui est la principale forme de réserve.

Des quantités plus petites sont distribuées dans les tissus adipeux et musculaire et y sont stockées sous forme de vitamine D3 qui sera libérée ultérieurement dans la circulation. La forme circulante de la vitamine D3 est liée à la protéine de liaison de la vitamine D.

Biotransformation

La vitamine D3 est rapidement métabolisée dans le foie par hydroxylation en 25-hydroxyvitamine D3 puis en 1,25-dihydroxyvitamine D3 dans le rein, qui représente la forme biologiquement active. Une hydroxylation supplémentaire intervient avant l'élimination. Un petit pourcentage de vitamine D3 est glycuroconjugué avant élimination.

Élimination

Lors de l'administration de vitamine D3 radioactive chez des sujets sains, l'élimination urinaire moyenne de la radioactivité après 48 heures était de 2,4 % et l'élimination moyenne dans les fèces de la radioactivité après 4 jours était de 4,9 %. Dans les deux cas, la radioactivité éliminée était presque exclusivement celle des métabolites. La demi-vie moyenne de la vitamine D3 dans le sérum après administration d'une dose orale d'Acide alendronique/Vitamine D3 (70 mg/2800 UI) est approximativement de 24 heures.

Insuffisance rénale

Les études précliniques montrent que la fraction de l'alendronate qui ne se dépose pas dans l'os est rapidement excrétée dans les urines. Chez l'animal, aucune preuve d'une saturation de la capture osseuse n'a été mise en évidence après administration intraveineuse en traitement prolongé de doses répétées allant jusqu'à 35 mg/kg. Bien qu'aucune donnée clinique 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 légèrement supérieure d'alendronate dans l'os chez les patientes ayant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

5.3. Données de sécurité préclinique

Il n'y a pas eu d'étude non clinique avec l'association alendronate et cholécalciférol.

Alendronate

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et de cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des études chez le rat ont montré que le traitement par l'alendronate pendant la gestation 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.

Cholécalciférol

À des doses bien plus importantes que celles utilisées en thérapeutique chez l'Homme, une toxicité sur la reproduction a été observée chez l'animal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Mannitol (E421), cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Composition du granule :

Cellulose microcristalline, saccharose, copovidone, butylhydroxytoluène, triglycérides à chaînes moyennes.

Pelliculage du granule : Opadry II85F18378

Poly(alcool vinylique) – partiellement hydrolysé, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 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

Boîte de 4, 4 (avec semainier), 12, 12 (avec semainier), 16, 24 ou 28 comprimés sous plaquettes (OPA/Alu/PVC/Alu) ou 4 x1 comprimé(s) pelliculé(s) sous plaquette prédécoupée unitaire (OPA/Alu/PVC/Alu).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

TEVA SANTE
100-110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 300 957 3 7 : 4 x1 comprimé(s) sous plaquette prédécoupée unitaire (OPA/Alu/PVC/Alu).
- 34009 300 957 4 4 : 4 comprimés (avec semainier) sous plaquette (OPA/Alu/PVC/Alu).
- 34009 300 957 5 1 : 12 comprimés (avec semainier) sous plaquette (OPA/Alu/PVC/Alu).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.