

## MENTIONS LÉGALES

### STEOVESS 70 mg, comprimé effervescent

#### COMPOSITION :

Acide Alendronique : 70 mg (sous forme d'alendronate monosodique trihydraté) pour un comprimé effervescent.

Excipients :

Citrate monosodique anhydre, acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, carbonate de sodium anhydre, arôme fraise [maltodextrine (maïs), gomme arabique, propylène glycol (E 1520), arômes de type naturel], acésulfame potassique, sucralose.

Excipient à effet notoire : la quantité totale de sodium, provenant du principe actif et des excipients, est de 603 mg dans chaque comprimé effervescent.

#### FORME PHARMACEUTIQUE :

Comprimé effervescent.

Comprimé rond blanc à blanc cassé, de 25 mm de diamètre, plat avec des bords biseautés.

Après dissolution, le pH de la solution est de 4,8 – 5,4.

#### DONNÉES CLINIQUES :

##### Indications thérapeutiques :

STEOVESS est indiqué chez l'adulte dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Il réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.

##### Posologie et mode d'administration :

###### Posologie :

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

CTJ : 0,40 à 0,42 € hors honoraire de dispensation.

Les patientes doivent être averties que si elles oublient une dose de STEOVESS, 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.

La durée optimale du traitement par les bisphosphonates pour le traitement de l'ostéoporose n'est pas établie. La nécessité d'un traitement en continu doit être réévaluée régulièrement en se basant sur les bénéfices et les risques potentiels de STEOVESS pour chaque patiente, en particulier après 5 ans ou plus d'utilisation.

###### 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, aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez les personnes âgées.

###### Insuffisance rénale :

Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez les patientes ayant une clairance de la créatinine supérieure à 35 ml/min. En raison d'un manque d'expérience, l'utilisation de l'alendronate n'est pas recommandée chez les patientes présentant une insuffisance rénale caractérisée par une clairance de la créatinine inférieure à 35 ml/min.

###### Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de STEOVESS chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 18 ans. Les données

actuellement disponibles pour l'acide alendronique dans la population pédiatrique sont décrites en rubrique « Propriétés pharmacodynamiques ».

### **Mode d'administration :**

*Pour permettre une absorption adéquate de l'alendronate :*

STEOVESS 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 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

*Pour faciliter le passage dans l'estomac, et donc réduire le risque potentiel d'irritation ou d'effets indésirables locaux et œsophagiens (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») :*

- STEOVESS doit être pris strictement au lever, avec un grand verre d'eau du robinet (au minimum 120 ml). La dissolution du comprimé dans de l'eau permet d'obtenir une solution tamponnée dont le pH est de 4,8 – 5,4. La solution tamponnée doit être bue dès que le comprimé est complètement dissous pour donner une solution transparente à légèrement trouble, tamponnée, suivie par au moins 30 ml (un sixième de verre) d'eau du robinet. Un verre d'eau du robinet supplémentaire peut être pris.
- **Les patientes ne doivent ni avaler le comprimé non dissous ni croquer le comprimé ni le laisser se dissoudre dans leur bouche en raison du risque d'irritations oropharyngées (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Effets indésirables »).**
- Si le comprimé ne se dissout pas complètement, la solution tamponnée peut être remuée pour obtenir une solution transparente à légèrement trouble.
- Les patientes ne doivent pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après la prise de la solution buvable contenant le comprimé dissous et jusqu'à l'absorption des premiers aliments de la journée.
- STEOVESS ne doit pas être pris au coucher ou avant le lever.
- STEOVESS peut être donné aux patientes qui ont des difficultés ou des réticences à avaler les comprimés.

Les patientes traitées doivent être supplémentées en calcium et en vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

STEOVESS 70 mg n'a pas été étudié dans le traitement de l'ostéoporose induite par les corticoïdes.

### **Contre-indications :**

- Hypersensibilité à l'alendronate ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Composition ».
- 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.

### **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :**

*Effets indésirables de la partie haute de l'appareil digestif :*

L'alendronate peut provoquer localement des irritations de 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 précaution chez les patientes ayant une affection gastro-intestinale haute évolutive, telle que dysphagie, maladie œsophagienne, gastrite, duodénite, ulcères ou 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 une intervention chirurgicale du tube digestif supérieur autre qu'une pyloroplastie (voir rubrique « Contre-indications »). 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 érosions œsophagiennes et des ulcères œsophagiens, rarement suivies de sténoses œsophagiennes, ont été rapportées chez les 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 (voir rubrique « Effets indésirables »).

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 « Posologie et mode d'administration »). 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 études cliniques exhaustives réalisées avec l'alendronate en comprimés, de rares cas d'ulcères gastriques ou duodénaux ont été rapportés depuis la commercialisation dont certains cas sévères s'accompagnant de complications (voir rubrique « Effets indésirables »).

#### *Ostéonécrose de la mâchoire :*

Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à une extraction dentaire et/ou à une infection locale (y compris une ostéomyélite) a été rapportée chez des patients atteints de cancer qui ont reçu des traitements médicamenteux comprenant des bisphosphonates administrés principalement par voie intraveineuse. La plupart de ces patients avaient également reçu une chimiothérapie et des corticoïdes. Une ostéonécrose de la mâchoire a également été rapportée chez des patients atteints d'ostéoporose traités par bisphosphonates par voie orale.

#### **Les facteurs de risque suivants doivent être pris en compte lors de l'évaluation du risque individuel de développer une ostéonécrose de la mâchoire :**

- La puissance des bisphosphonates (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 par bisphosphonates chez les patientes ayant une dentition en mauvais état.**

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.

#### *Ostéonécrose du conduit auditif externe :*

Des ostéonécroses du conduit auditif externe ont été rapportées 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 « Effets indésirables »). 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, une réapparition de ces symptômes a été observée à la reprise du 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 l'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 quelques patientes souffrent de douleurs à l'aine ou aux cuisses souvent associées à des images caractéristiques de fractures de stress, des semaines voire des mois avant qu'une fracture fémorale complète ne survienne.

Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur contro-latéral doit être examiné chez les patientes traitées par bisphosphonate 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.

Au cours du 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.

### *Métabolisme osseux et minéral :*

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

L'hypocalcémie doit être corrigée avant de commencer le traitement avec l'alendronate (voir rubrique « Contre-indications »).

De même les autres troubles du métabolisme osseux (tels que les déficits en vitamine D et l'hypoparathyroïdisme) doivent être efficacement corrigés avant de débiter un traitement par STEOVESSE. Chez les patientes présentant ces troubles, la calcémie et les symptômes d'hypocalcémie doivent être surveillés lors du traitement par STEOVESSE.

En raison d'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 de rares cas d'hypocalcémie symptomatique, parfois sévères et souvent survenus chez les 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 particulièrement important chez les patientes recevant des glucocorticoïdes.

Ce médicament contient 603 mg de sodium par unité de prise, ce qui équivaut à 30% de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium chez l'adulte. STEOVESSE contient une teneur élevée en sodium. Ceci doit être pris en compte en particulier chez les patientes suivant un régime hyposodé.

### **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 « Posologie et mode d'administration » et « Propriétés pharmacocinétiques »).

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 mettre en évidence d'interactions indésirables cliniques.

## 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 « Données de sécurité préclinique »). STEOVESS ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

### Allaitement :

Il n'y a pas de données concernant l'excrétion de l'alendronate/métabolites dans le lait maternel humain. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. STEOVESS ne doit pas être utilisé chez la femme qui allaite.

### Fertilité :

Les bisphosphonates sont intégrés dans la matrice osseuse, à partir de laquelle ils sont progressivement libérés pendant plusieurs années. La quantité de bisphosphonates incorporés dans l'os de l'adulte, et par conséquent la quantité disponible pour être re-libérée dans la circulation systémique est directement fonction de la dose et de la durée de l'utilisation des bisphosphonates (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »). Il n'existe pas de donnée sur le risque sur le fœtus humain. Cependant, il existe un risque théorique d'atteinte fœtale, en particulier squelettique, si une femme se retrouve enceinte après la fin d'un cycle de traitement par bisphosphonates. L'impact des variables sur ce risque, telles que le temps entre l'arrêt du traitement par bisphosphonates et la conception, le type de bisphosphonate utilisé et la voie d'administration (intraveineuse versus orale) n'a pas été étudié.

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

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

## Effets indésirables :

Dans une étude clinique d'une durée d'un an chez des femmes ménopausées ayant une ostéoporose, les profils globaux de tolérance de l'alendronate 70 mg en prise hebdomadaire (n = 519) et l'alendronate 10 mg par jour (n = 370) ont été similaires.

Dans deux études cliniques d'une durée de 3 ans chez les femmes ménopausées avec un protocole pratiquement identique (alendronate 10 mg: n = 196, placebo: n = 397), les profils globaux de tolérance de l'alendronate 10 mg/jour et du 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  $\geq 1$  % des patientes traitées dans l'un ou l'autre des groupes thérapeutiques de l'étude d'1 an, ou chez  $\geq 1$  % 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 une fois par semaine	Alendronate 10 mg/jour	Alendronate 10 mg/jour	Placebo
	(n = 519)	(n = 370)	(n = 196)	(n = 397)
	%	%	%	%
<b>Affections gastro-intestinales</b>				
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

	Etude sur 1 an		Etude sur 3 ans	
	Alendronate 70 mg une fois par semaine	Alendronate 10 mg/jour	Alendronate 10 mg/jour	Placebo
	(n = 519)	(n = 370)	(n = 196)	(n = 397)
	%	%	%	%
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 œsophagien	0,0	0,0	1,5	0,0
<b>Affections musculo-squelettiques</b>				
Douleurs musculosquelettiques (os, muscle, articulations)	2,9	3,2	4,1	2,5
Crampes musculaires	0,2	1,1	0,0	1,0
<b>Affections du système nerveux</b>				
Céphalées	0,4	0,3	2,6	1,5

Dans une étude de sécurité post-autorisation d'une durée d'un an, les événements indésirables suivants ont été rapportés par les investigateurs comme liés à STEOVESSE sous forme de solution buvable tamponnée d'alendronate, chez  $\geq 0,5$  % des patients :

	<b>Etude sur 1 an, observationnelle, mono-bras, chez des femmes ménopausées ayant une ostéoporose</b>	
	Alendronate, solution buvable tamponnée 70 mg une fois par semaine (n = 1028) %	
<i>Gastro-intestinal</i>		
Douleurs abdominales	2,0	
Dyspepsie	2,7	
Reflux gastro-œsophagien	2,4	
Nausées	2,2	
Ballonnement abdominal	0,6	
Gastrite	0,9	
<i>Musculo-squelettique</i>		
Douleurs musculosquelettiques (os, muscle, articulations)	1,2	

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des études cliniques et/ou depuis la commercialisation de l'alendronate en comprimés :

	<b>Réactions indésirables</b>				
	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)
<b>Affections du système immunitaire</b>				réactions d'hypersensibilité dont urticaire et angio-œdème	
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				hypocalcémie symptomatique, en général sur un	

	Réactions indésirables				Très rare (<1/10 000)
	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000, <1/100)	Rare (≥1/10 000, <1/1 000)	
				terrain prédisposé <sup>#</sup>	
<b><u>Affections du système nerveux</u></b>		céphalées, étourdissements <sup>§</sup>	dysgueusie <sup>§</sup>		
<b><u>Affections oculaires</u></b>			inflammation oculaire (uvéite, sclérite, ou épisclérite)		
<b><u>Affections de l'oreille et du labyrinthe</u></b>		vertige <sup>§</sup>			
<b><u>Affections gastro-intestinales<sup>‡</sup></u></b>		douleurs abdominales, dyspepsie, constipation, diarrhée, flatulence, ulcère œsophagien*, dysphagie*, ballonnement abdominal, régurgitation acide	nausée, vomissements, gastrite, œsophagite*, érosions œsophagiennes*, méléna <sup>§</sup>	contraction œsophagienne*, ulcération oropharyngienne*, PUS (perforation, ulcères, saignements) de la partie haute du tractus gastro-intestinal <sup>#</sup>	
<b><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u></b>		alopécie <sup>§</sup> , prurit <sup>§</sup>	rash, érythème	rash avec photosensibilité ; cas isolés de réactions cutanées sévères, y compris Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique*	
<b><u>Affections musculo-squelettiques, systémiques et des os</u></b>	douleurs musculosquelettiques (os, muscle, articulations), parfois sévères <sup>#§</sup>	gonflement des articulations <sup>§</sup>		ostéonécroses de la mâchoire <sup>##</sup> , fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effet indésirable de classe des bisphosphonates) <sup>#</sup>	ostéonécrose du conduit auditif externe (effet indésirable de la classe des bisphosphonates).
<b><u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u></b>		asthénie <sup>§</sup> , œdème périphérique <sup>§</sup>	symptômes transitoires de type réactions aiguës (myalgies, malaise et rarement fièvre), généralement observés en début de traitement <sup>§</sup>		

<sup>#</sup>Voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

<sup>§</sup>La fréquence était similaire lors des études cliniques entre le groupe médicament et le groupe placebo.

\*Voir rubriques « Posologie et mode d'administration » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

\*Cet événement indésirable a été identifié par la pharmacovigilance depuis la commercialisation. La fréquence rare a été estimée d'après des essais cliniques appropriés.

‡ Ces effets indésirables ont été rapportés avec la forme comprimé et ne s'appliquent pas tous à STEOVESSE 70 mg qui est administré sous forme de solution buvable tamponnée.

#### **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

## Surdosage :

Une hypocalcémie, une hypophosphorémie et des effets indésirables de la partie haute du tractus gastro-intestinal, tels que maux d'estomac, 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. Du lait ou des antiacides devraient être administrés afin de chélater l'alendronate. Pour éviter le risque d'irritation œsophagienne, il faut éviter d'induire des vomissements et la patiente doit rester en position verticale.

## PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :

### Propriétés pharmacodynamiques :

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

### Mécanisme d'action :

Le principe actif de STEOVESSE, 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 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.

La toxicité œsophagienne associée au traitement par l'alendronate est une réaction multifactorielle qui serait principalement liée à des irritations locales de la muqueuse œsophagienne par le biais de dépôt de cristaux, connues aussi sous l'appellation œsophagite médicamenteuse (« pill oesophagitis »). Le reflux gastro-œsophagien est susceptible d'être un facteur concomitant, puisque la neutralisation de l'acidité est un des principaux traitements des réactions œsophagiennes survenues sous alendronate. STEOVESSE 70 mg, comprimé effervescent administré sous forme de solution tamponnée a été développé de manière à solubiliser complètement l'alendronate dans la solution buvable, à pH élevé avec une capacité à neutraliser l'acidité, pour minimiser l'adhésivité des particules d'alendronate sur la muqueuse et pour éviter une forte acidité gastrique, pour diminuer les éventuelles lésions en cas de reflux œsophagien et ainsi améliorer la tolérance.

### 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 en prise hebdomadaire (n= 519) et de l'alendronate 10 mg/jour (n=370) a été démontrée dans une étude multicentrique d'une durée d'un an chez des femmes ménopausées ayant une ostéoporose. Les augmentations moyennes de la DMO au niveau du rachis à un an, par rapport aux valeurs initiales, ont été de 5,1 % (IC 95 %: 4,8 %-5,4 %) dans le groupe traité par 70 mg par semaine 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. 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 % vs. 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 % vs. placebo 15,0 %). De plus, une réduction statistiquement significative a été observée sur l'incidence des fractures de la hanche (1,1 % vs. 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 d'au moins une fracture vertébrale (2,9 % vs. 5,8 %, soit une réduction de 50 %) et de l'incidence des fractures de la hanche (alendronate 1,0 % vs. placebo 2,2 %, soit une réduction de 56 %).

#### Efficacité clinique de STEOVESS 70 mg, comprimé effervescent pour solution buvable :

BC-118-07 : Une étude clinique comparative réalisée sur 12 femmes volontaires sains a évalué la vidange gastrique et le pH gastrique après administration de comprimé conventionnel et de STEOVESS 70 mg, comprimé effervescent ayant un fort pouvoir tampon. La solution tamponnée est susceptible d'améliorer la tolérance gastrique. Pour les 2 formulations testées, le transit œsophagien a été rapide et il n'y a pas eu de différences statistiquement significatives ou physiologiquement pertinentes sur le temps de vidange gastrique.

L'exposition de la muqueuse à l'alendronate à un pH inférieur à 3 est irritante pour les tissus gastro-œsophagiens. Après administration de comprimé conventionnel d'alendronate, le pH gastrique mesuré était inférieur à 3 après quelques minutes. Après administration de STEOVESS 70 mg, le pH gastrique mesuré était globalement augmenté jusqu'à 5, puis s'est maintenu sur un plateau d'équilibre pendant 30 minutes, puis a diminué progressivement. Le délai nécessaire pour abaisser le pH gastrique en dessous de 3, après la prise des médicaments était significativement allongé avec les comprimés effervescents versus les comprimés conventionnels.

En conséquence, STEOVESS 70 mg réduit la possible exposition de l'œsophage (en cas de reflux) et de l'estomac à l'alendronate acidifié.

#### *Etude de sécurité post-autorisation :*

Une étude de sécurité prospective, non interventionnelle, mono-bras (GastroPASS) a été menée chez des femmes ménopausées (n=1084) traitées par STEOVESS, ayant été suivies en pratique clinique courante pendant 12 mois ( $\pm$  3 mois). L'incidence cumulée de tous les événements indésirables de la partie haute du tractus gastro-intestinal était de 9,6 % (8,0 % d'intensité légère, 1,5 % modérée, 0,2 % sévère). Il n'a été rapporté aucun cas d'œsophagite, ulcère œsophagien ou gastrique, duodénite, ni de perforation de la partie haute du tractus gastro-intestinal, hémorragie ou sténose. Aucun effet indésirable grave lié à STEOVESS n'a été observé au cours de l'étude. La durée moyenne sous STEOVESS était de 12,8 mois. L'observance globale moyenne basée sur le nombre de comprimés oubliés était de 94,8.

#### 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  $\leq$  à 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) ont été similaires dans les deux groupes de traitement.

#### Population pédiatrique :

L'alendronate de sodium a été étudié chez un petit nombre de patients de moins de 18 ans atteints d'ostéogénèse imparfaite. Les résultats sont insuffisants pour soutenir l'utilisation de l'alendronate de sodium dans la population pédiatrique atteinte d'ostéogénèse imparfaite.

## Propriétés pharmacocinétiques :

### Absorption :

Par rapport à une dose de référence administrée par voie intraveineuse, la biodisponibilité moyenne de l'alendronate en comprimés chez la femme par voie orale est de 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 similaire (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 des comprimés effervescents STEOVES 70 mg est équivalente à celle des comprimés d'alendronate. En revanche, la variation intra-individuelle de l'excrétion (et par conséquent de l'absorption) est plus faible avec les comprimés effervescents (CV de 32,0 versus 42,1% pour l'excrétion cumulée sur les 48 premières heures, CV de 37,5 versus 45,6% pour le taux maximal d'excrétion).

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 de 1mg/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 C<sup>14</sup>, 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 unique 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 « Posologie et mode d'administration »).

## 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.

## **DONNÉES PHARMACEUTIQUES :**

Durée de conservation : 4 ans.

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Après dissolution du comprimé, la solution doit être transparente à légèrement trouble.

## **TITULAIRE DE L'AMM :**

### **Laboratoires Expanscience**

1 place des Saisons

92048 Paris La Défense Cedex

Tél : 01.43.34.60.00

## **PRÉSENTATIONS :**

AMM n° 34009 266 831 1 5 : 4 comprimés effervescents sous films thermosoudés (papier / polyéthylène/ aluminium/ Zn-ionomère). Prix : 11,84 € hors honoraire de dispensation.

AMM n° 34009 266 832 8 3 : 12 comprimés effervescents sous films thermosoudés (papier / polyéthylène/ aluminium/ Zn-ionomère). Prix : 33,45 € hors honoraire de dispensation.

Chaque film thermosoudé contient 2 comprimés conditionnés en doses individuelles.

Remb. Séc. Soc. à 65 % et agréé aux collectivités dans l'indication Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche :

- chez les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse,
- en l'absence de fracture, chez les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3) ou ayant un T score  $\leq$  -2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture en particulier, un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie  $\geq$  7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m<sup>2</sup>, un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans).

Liste I.

**DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION :** Mars 2014.

**DATE DE MISE À JOUR DE L'AMM :** Juin 2021.