

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr^{phl}-ALENDRONATE

Comprimés d'acide alendronique, USP

Acide alendronique 70 mg (sous forme d'alendronate monosodique)

Régulateur du métabolisme osseux

PHARMEL INC.

6111 Royalmount Ave., Suite 100

Montréal, Québec

H4P 2T4

Date de révision :

16 octobre, 2012

Numéro de contrôle : 159326

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE.....	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
ESSAIS CLINIQUES	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	29
TOXICOLOGIE	33
RÉFÉRENCES	35
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	36

Pr **phl-ALENDRONATE**

Comprimés d'acide alendronique, USP

Acide alendronique 70 mg (sous forme d'alendronate monosodique)

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Comprimé à 70 mg	Aucun <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

phl-ALENDRONATE (alendronate monosodique) est indiqué dans les cas suivants :

- Traitement et prévention de l'ostéoporose postménopausique
 - Dans le traitement de l'ostéoporose, l'alendronate accroît la masse osseuse et prévient les fractures, notamment à la hanche et à la colonne vertébrale (fractures-tassements).

Une masse osseuse faible (soit au moins 2,0 écarts types sous la moyenne observée avant la ménopause) ou des fractures ostéoporotiques actuelles ou anciennes sont les critères permettant de poser un diagnostic d'ostéoporose.

- Traitement de l'ostéoporose chez l'homme, dans le but de réduire la fréquence des fractures.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à ce médicament ou à l'un de ses composants. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Anomalies œsophagiennes retardant la vidange de l'œsophage, telles une sténose ou une achalasie.
- Incapacité de rester debout ou assis, le dos droit, durant au moins 30 minutes.
- Hypocalcémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Insuffisance rénale lorsque la clairance de la créatinine est $< 0,58$ mL/s (< 35 mL/min) [voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION].

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

En vue de faciliter le transit du médicament jusqu'à l'estomac et de réduire ainsi le risque d'irritation œsophagienne, il faut informer les patients qu'ils doivent avaler le comprimé phl-ALENDRONATE avec un grand verre d'eau. Il faut prévenir les patients de ne pas s'allonger durant au moins les 30 minutes qui suivent et jusqu'à ce qu'ils aient pris le premier repas de la journée. Les patients ne doivent pas sucer ni croquer les comprimés en raison de la possibilité d'une ulcération oropharyngée. Il faut préciser aux patients qu'ils ne doivent pas prendre phl-ALENDRONATE le soir au coucher, ni le matin avant le lever. Il faut informer les patients que la non-observance de ces recommandations peut augmenter le risque de troubles œsophagiens. Il faut avertir les patients qu'en présence de tout symptôme œsophagien (telles une difficulté à avaler ou une déglutition douloureuse, des douleurs rétrosternales, ou encore l'apparition ou l'aggravation de brûlures d'estomac), ils doivent interrompre immédiatement la prise de phl-ALENDRONATE et consulter leur médecin.

L'ostéoporose peut avoir d'autres causes que le déficit œstrogénique, le vieillissement ou l'utilisation de corticostéroïdes.

Ostéonécrose de la mâchoire

Une ostéonécrose de la mâchoire a été rapportée chez des patients cancéreux qui recevaient des traitements comportant des bisphosphonates. La majorité des cas sont survenus à la suite de l'extraction d'une dent associée à un retard de guérison chez des patients cancéreux recevant des bisphosphonates par voie intraveineuse. Un grand nombre de ces patients étaient aussi soumis à une chimiothérapie et à une corticothérapie. Cependant, certains des cas ont été signalés chez des patients recevant des bisphosphonates par voie orale pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique ou d'autres maladies. La majorité des cas rapportés étaient associés à des interventions dentaires, telle l'extraction d'une dent. De nombreux patients présentaient des signes d'infection locale, y compris une ostéomyélite.

On devrait envisager un examen dentaire et des soins préventifs appropriés avant un traitement au moyen de bisphosphonates chez les patients présentant des facteurs de risque. Parmi les facteurs de risque connus d'ostéonécrose de la mâchoire figurent le cancer, la présence d'un traitement concomitant (p. ex., chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie et traitement immunosuppresseur), une mauvaise hygiène buccale, une affection concomitante (p. ex., maladie parodontale ou autre affection dentaire préexistante, anémie, coagulopathie, infection et diabète), le tabagisme et une forte consommation d'alcool.

Les patients qui présentent une ostéonécrose de la mâchoire devraient recevoir une antibiothérapie appropriée ou subir une chirurgie buccale, ou les deux. En outre, il convient d'envisager l'arrêt du traitement avec les bisphosphonates après avoir évalué les risques et les bienfaits escomptés. Une chirurgie dentaire peut aggraver l'état du patient. Pour les patients ayant besoin d'une intervention dentaire (p. ex., extraction d'une dent, insertion d'implants dentaires), on ne dispose pas de

données définitives permettant de déterminer si l'arrêt du traitement avec des bisphosphonates peut réduire le risque d'ostéonécrose de la mâchoire.

Le jugement clinique du médecin traitant ou du chirurgien dentaire devrait guider le plan de traitement du patient, y compris le traitement avec des bisphosphonates, après une évaluation individuelle des risques et des bienfaits escomptés.

Appareil locomoteur

Les données de postcommercialisation rapportent des douleurs osseuses, articulaires ou musculaires, graves et même parfois invalidantes, chez les patients recevant des bisphosphonates approuvés pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Cependant, ces effets ont été rares. L'alendronate monosodique fait partie de cette catégorie de médicaments. La plupart des sujets étaient des femmes ménopausées. Ces symptômes sont apparus entre un jour et plusieurs mois après le début du traitement. La plupart des patients ont été soulagés de leur douleur à l'arrêt du traitement. Chez un sous-groupe de sujets, les symptômes ont réapparu à la reprise du traitement avec le même médicament ou un autre bisphosphonate.

Dans des études cliniques contrôlées par placebo avec l'alendronate monosodique, le pourcentage de patients présentant ces symptômes était similaire dans le groupe de traitement et le groupe placebo.

Des fractures sous-trochantériennes et de l'extrémité supérieure de la diaphyse fémorale liées à des traumatismes de faible énergie ont été rapportées chez certains patients qui prenaient de l'alendronate depuis une longue période de temps (dans la plupart des cas, les fractures sont survenues 18 mois à 10 ans après l'instauration du traitement). Dans certains cas, il s'agissait de fractures de fatigue (dont certaines ont été signalées comme des fractures par insuffisance) qui sont survenues en l'absence de traumatisme apparent. Chez certains patients, une douleur prodromique, souvent associée à des signes radiologiques évoquant une fracture de fatigue, était présente dans la région atteinte durant les semaines ou les mois précédant la fracture complète. Dans environ le tiers des cas, les fractures étaient bilatérales; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients ayant subi une fracture de fatigue de la diaphyse fémorale. Une mauvaise guérison de ces fractures a également été signalée. Les patients chez qui l'on soupçonne une fracture de fatigue devraient faire l'objet d'une évaluation qui inclura la recherche des causes et des facteurs de risque de fractures de fatigue (p. ex. carence en vitamine D, malabsorption, glucocorticothérapie, arthrite ou fracture d'un membre inférieur, antécédents de fracture de fatigue, exercices intensifs ou accrus, diabète, consommation excessive d'alcool) et recevoir les soins orthopédiques appropriés. Il convient d'envisager l'arrêt du traitement au moyen de l'alendronate chez les patients victimes de fractures de fatigue, après une évaluation individuelle des bienfaits et des risques escomptés.

Système endocrinien et métabolisme

Si le patient présente une hypocalcémie, il faut corriger celle-ci avant d'instaurer un traitement au moyen de l'alendronate (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Il faut également traiter tout autre trouble qui influe sur le métabolisme des minéraux (telle une carence en vitamine D). Chez les patients qui présentent de tels troubles, il importe de surveiller la concentration sérique de calcium et l'apparition de symptômes d'hypocalcémie au cours du traitement avec l'alendronate. Une

hypocalcémie symptomatique a été rapportée, quoique rarement, aussi bien en présence qu'en l'absence de facteurs prédisposants connus. On doit aviser les patients de signaler à leur médecin tout symptôme d'hypocalcémie tels que paresthésie et spasmes musculaires. Les médecins doivent évaluer attentivement les patients chez qui une hypocalcémie apparaît au cours d'un traitement avec l'alendronate et rechercher les facteurs prédisposant à ce trouble.

Comme l'alendronate, par ses effets favorables, accroît le contenu minéral de l'os, de faibles diminutions asymptomatiques des taux sériques de calcium et de phosphore peuvent survenir au cours du traitement, notamment dans le cas de la maladie de Paget où le renouvellement de l'os est très rapide, et chez les patients traités avec des corticostéroïdes puisque ces composés peuvent diminuer l'absorption du calcium.

Il est important d'assurer un apport suffisant en calcium et en vitamine D, en particulier aux patients atteints de la maladie osseuse de Paget et aux patients recevant des corticostéroïdes.

Appareil gastro-intestinal

À l'instar des autres bisphosphonates, l'alendronate monosodique peut causer une irritation locale de la muqueuse des voies digestives supérieures.

Des effets indésirables au niveau de l'œsophage, tels une œsophagite, des érosions et des ulcères œsophagiens, suivis, dans de rares cas, d'une sténose ou d'une perforation de l'œsophage, ont été signalés chez des patients qui ont reçu l'alendronate. Dans certains cas, ces effets ont été graves et ont nécessité l'hospitalisation du patient. Par conséquent, les médecins devraient demeurer à l'affût de tout signe ou symptôme évoquant un effet indésirable au niveau de l'œsophage, et avertir les patients d'interrompre immédiatement la prise d'alendronate et de consulter un médecin en présence de dysphagie, d'odynophagie ou de douleurs rétrosternales, ou en cas d'apparition ou d'aggravation de brûlures d'estomac.

Le risque d'effets indésirables graves au niveau de l'œsophage semble plus grand pour les patients qui s'allongent après avoir pris l'alendronate et pour ceux qui n'avalent pas le médicament avec la quantité d'eau recommandée ou qui continuent à prendre l'alendronate malgré l'apparition de symptômes évoquant une irritation œsophagienne. Par conséquent, il est très important de donner tous les renseignements posologiques nécessaires au patient et de s'assurer qu'il les a bien compris (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

En raison des effets irritants potentiels de l'alendronate sur la muqueuse des voies digestives supérieures et de l'aggravation possible des maladies sous-jacentes, il faut user de prudence lorsque ce médicament est administré à des patients atteints de troubles évolutifs des voies digestives supérieures, tels une dysphagie, des troubles œsophagiens (y compris un œsophage de Barrett connu), une gastrite, une duodénite ou des ulcères.

Bien que les études cliniques menées à grande échelle n'aient pas montré une augmentation des risques, de rares cas d'ulcères gastriques et duodénaux, dont certains ont été graves et ont entraîné des complications, ont été rapportés après la commercialisation du produit.

Populations particulières

Femmes enceintes

L'alendronate monosodique n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes et ne devrait donc pas leur être administré.

Femmes qui allaitent

L'alendronate monosodique n'a pas été évalué chez les femmes qui allaitent et, par conséquent, ne devrait pas leur être administré.

Enfants (< 18 ans)

phl-ALENDRONATE n'est pas indiqué chez les enfants.

Personnes âgées

Dans les études cliniques, on n'a observé aucune différence liée à l'âge quant à l'efficacité et à l'innocuité de l'alendronate monosodique.

Surveillance et analyses de laboratoire

Sans objet

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.

Dans les études cliniques, l'alendronate monosodique a été généralement bien toléré. Dans les études d'une durée allant jusqu'à 5 ans, les effets indésirables, qui ont été légers pour la plupart, n'ont habituellement pas nécessité l'arrêt du traitement.

L'innocuité de l'alendronate monosodique a été évaluée dans le cadre d'études cliniques chez près de 7 200 femmes ménopausées.

Traitement de l'ostéoporose

Femmes ménopausées

Dans deux études multicentriques (l'une américaine et l'autre internationale) d'une durée de trois ans, menées à double insu et contrôlées par placebo, dont les plans expérimentaux étaient presque identiques et qui regroupaient 994 femmes ménopausées, le profil d'innocuité global de l'alendronate à la posologie de 10 mg/jour a été semblable à celui d'un placebo. Le taux d'abandon du traitement en raison d'effets indésirables cliniques a été de 4,1 % chez les 196

patientes traitées avec l'alendronate à raison de 10 mg/jour et de 6,0 % chez les 397 patientes recevant un placebo.

Le tableau suivant présente les effets indésirables, considérés par les investigateurs comme peut-être, probablement ou certainement reliés au médicament, qui sont survenus à une fréquence \geq % chez les patientes traitées avec l'alendronate à raison de 10 mg/jour et chez celles qui ont reçu un placebo.

Effets indésirables reliés au médicament*
rapportés chez \geq 1 % des patientes
dans des études ayant porté sur le traitement de l'ostéoporose

	Alendronate monosodique 10 mg/jour % (n = 196)	Placebo % (n = 397)
Appareil gastro-intestinal		
Douleur abdominale	6,6	4,8
Nausées	3,6	4,0
Dyspepsie	3,6	3,5
Constipation	3,1	1,8
Diarrhée	3,1	1,8
Flatulence	2,6	0,5
Régurgitation acide	2,0	4,3
Ulcère esophagien	1,5	0,0
Vomissements	1,0	1,5
Dysphagie	1,0	0,0
Distention abdominale	1,0	0,8
Gastrite	0,5	1,3
	Alendronate monosodique 10 mg/day % (n = 196)	Placebo % (n = 397)
Appareil locomoteur		
Douleurs musculosquelettiques (os, muscles ou articulations)	4,1	2,5
Crampes musculaires	0,0	1,0
Système nerveux/troubles psychiatriques		
Céphalées	2,6	1,5
Étourdissements	0,0	1,0
Sens		
Altération du goût	0,5	1,0

* Considérés par les investigateurs comme peut-être, probablement ou certainement reliés au médicament

Une patiente traitée avec l'alendronate à raison de 10 mg/jour, qui avait des antécédents d'ulcère gastroduodéal et de gastrectomie et qui recevait un traitement concomitant avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), a présenté un ulcère anastomotique accompagné d'une hémorragie légère, qui a été attribué au médicament. Les traitements au moyen de l'AAS et de l'alendronate ont été interrompus, et la patiente s'est rétablie.

Durant la période de prolongation de deux ans (quatrième et cinquième années de traitement) des deux études mentionnées précédemment, le profil d'innocuité global de l'alendronate à la

posologie de 10 mg/jour a été semblable à celui noté avec le placebo durant les 3 premières années de traitement. De plus, le taux d'interruption du traitement en raison d'effets indésirables observé chez les patientes traitées avec l'alendronate à raison de 10 mg/jour a été semblable à celui noté durant les trois premières années de l'étude.

Dans l'étude FIT (*Fracture Intervention Trial*), la fréquence d'interruption du traitement en raison d'effets indésirables cliniques a été de 9,1 % chez les 3 236 patientes traitées avec l'alendronate à raison de 5 mg par jour durant 2 ans, puis de 10 mg par jour durant une ou deux autres années, et de 10,1 % chez les 3 223 patientes ayant reçu un placebo. Le taux d'interruption du traitement en raison d'effets indésirables au niveau des voies digestives supérieures a été de 3,2 % dans le groupe traité avec l'alendronate, comparativement à 2,7 % dans le groupe qui a reçu le placebo. Dans l'ensemble, le profil des effets indésirables a été semblable à celui qui a été observé dans d'autres études au cours desquelles l'alendronate a été administré à la dose de 5 mg ou de 10 mg par jour.

Le profil d'innocuité et de tolérance global de l'alendronate à 70 mg à prise hebdomadaire s'est révélé semblable à celui de l'alendronate à 10 mg administré une fois par jour, dans une étude multicentrique à double insu d'une durée de un an. Le tableau suivant présente les effets indésirables, considérés par les investigateurs comme peut-être, probablement ou certainement reliés au médicament, qui sont survenus à une fréquence ≥ 1 % chez les patientes traitées avec l'alendronate à raison de 70 mg par semaine et chez celles qui ont reçu l'alendronate raison de 10 mg par jour.

Effets indésirables reliés au médicament*
Rapports chez $\geq 1\%$ des patients
dans des études ayant porté sur le traitement de l'ostéoporose

	Alendronate 70 mg 1fois/semaine % (n = 519)	Alendronate 10 mg/jour % (n = 370)
Appareil gastro-intestinal		
Douleur abdominale	3,7	3,0
dyspepsie	2,7	2,2
Régurgitation acide	1,9	2,4
Nausées	1,9	2,4
Distention abdominale	1,0	1,4
Constipation	0,8	1,6
	Alendronate 70 mg 1fois/semaine % (n = 519)	Alendronate 10 mg/jour % (n = 370)
Flatulence	0,4	1,6
Gastrite	0,2	1,1
Ulcère gastrique	0,0	1,1
Appareil locomoteur		
Douleurs musculosquelettiques (os, muscles ou articulations)	2,9	3,2
Crampes musculaires	0,2	1,1

* Considérés par les investigateurs comme peut-être, probablement ou certainement reliés au médicament

Hommes

Dans le cadre de deux études multicentriques à double insu et contrôlées par placebo, menées chez des hommes (une étude de deux ans réalisée sur le comprimé d'alendronate à 10 mg à prise quotidienne [n = 146] et une étude de un an sur le comprimé d'alendronate à 70 mg à prise hebdomadaire [n = 109]), le profil d'innocuité de l'alendronate s'est révélé généralement semblable à celui observé chez les femmes ménopausées. Le taux d'abandon du traitement en raison d'effets indésirables cliniques a été de 2,7 % avec le comprimé d'alendronate à 10 mg à prise quotidienne comparativement à 10,5 % avec le placebo et de 6,4 % avec le comprimé d'alendronate à 70 mg à prise hebdomadaire comparativement à 8,6 % avec le placebo.

Autres études chez l'homme et la femme

Lors d'une étude endoscopique, d'une durée de 10 semaines, réalisée chez des hommes et des femmes (n = 277; âge moyen de 55 ans), aucune différence quant à la fréquence des lésions au niveau des voies digestives supérieures n'a été observée entre les sujets qui ont reçu l'alendronate à raison de 70 mg une fois par semaine et ceux qui ont reçu le placebo.

En outre, dans le cadre d'une étude de un an regroupant des hommes et des femmes (n = 335; âge moyen de 50 ans), le profil d'innocuité et de tolérance global de l'alendronate administré à raison de 70 mg une fois par semaine a été semblable à celui du placebo, et aucune différence à cet égard n'a été observée entre les hommes et les femmes.

Administration concomitante d'une hormonothérapie ou d'une œstrogénothérapie substitutive

Dans deux études (l'une d'une durée de un an et l'autre de deux ans) réalisées chez des femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique (n=853 au total), le profil d'innocuité et de tolérance de l'alendronate administré à raison de 10 mg une fois par jour en association avec une œstrogénothérapie substitutive avec ou sans progestatif (n=354) concordait avec celui de chacun des traitements administrés seuls.

Effets indésirables moins fréquents rapportés dans les études cliniques (< 1%)

Peau: De rares cas d'éruption cutanée et d'érythème ont été signalés.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Résultats des analyses de laboratoire

Lors d'études cliniques multicentriques contrôlées et menées à double insu, des diminutions légères, transitoires et asymptomatiques des taux sériques de calcium et de phosphore ont été observées chez environ 18 % et 10 %, respectivement, des patients ayant reçu l'alendronate, contre environ 12 % et 3 % de ceux qui avaient reçu un placebo. Par ailleurs, la fréquence des cas où les réductions des taux sériques se situaient à des valeurs < 8,0 mg/dL (2,0 mM) pour le calcium et à des valeurs $\leq 2,0$ mg P¹/dL (0,65 mM) pour le phosphore a été similaire dans les deux groupes.

¹ Phosphore élément.

Dans une étude au su menée chez un petit échantillon de patients à qui le médicament a été administré à des doses plus élevées (80 mg/jour), certains patients ont présenté une élévation des transaminases. De telles élévations n'ont toutefois pas été observées à la posologie de 40 mg/jour. Ces anomalies n'ont pas été accompagnées de signes de toxicité importants sur le plan clinique.

De rares cas de leucémie ont été rapportés à la suite d'un traitement au moyen d'autres bisphosphonates. Cependant, aucun lien de causalité n'a été établi entre cette maladie et le traitement ou l'affection sous-jacente du patient.

Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

Données de post commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation du médicament :

Organisme entier : Réactions d'hypersensibilité incluant de l'urticaire et de rares cas d'œdème angio-neurotique. Comme avec d'autres bisphosphonates, des symptômes transitoires évoquant une réaction aiguë (myalgie, malaise, asthénie et, rarement, fièvre) ont été signalés avec l'alendronate. Ces symptômes sont généralement survenus au début du traitement. Une hypocalcémie symptomatique a également été signalée, quoique rarement, aussi bien en présence qu'en l'absence de facteurs prédisposants connus. De rares cas d'œdème périphérique ont été rapportés.

Troubles dentaires : Une ostéonécrose localisée de la mâchoire a été signalée, quoique rarement, à la suite d'un traitement par voie orale au moyen d'un bisphosphonate. L'ostéonécrose de la mâchoire est généralement associée à une infection locale (y compris une ostéomyélite) et à l'extraction d'une dent, accompagnées d'un retard de guérison (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Appareil gastro-intestinal : Œsophagite, érosions et ulcères œsophagiens, rares cas de sténose ou de perforation de l'œsophage et ulcération oropharyngée. Certaines de ces réactions ont été graves et ont nécessité l'hospitalisation du patient. De rares cas d'ulcères gastriques ou duodénaux ont été rapportés; certains de ces cas ont été graves et ont entraîné des complications (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Appareil locomoteur : Douleurs osseuses, articulaires ou musculaires, rarement graves ou invalidantes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), œdème articulaire, fractures de la diaphyse fémorale liées à des traumatismes de faible énergie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Système nerveux : Étourdissements, vertiges, dysgueusie.

Peau : Éruption cutanée (survenant parfois à cause d'une photosensibilité), prurit, alopecie et, dans de rares cas, réactions cutanées graves, notamment syndrome de Stevens-Johnson et épidermolyse bulleuse toxique.

Sens : Rares cas d'uvéite, de sclérite et d'épisclérite.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Des études chez l'animal ont démontré que l'alendronate se concentre dans l'os et n'est présent qu'en infimes quantités dans les tissus mous. Aucun métabolite n'a été décelé. Bien que l'alendronate se lie dans une proportion d'environ 78 % aux protéines plasmatiques chez l'humain, sa concentration plasmatique après administration orale est si faible que le médicament n'occupe qu'une fraction réduite des sites de fixation des protéines plasmatiques et, par conséquent, influencerait peu sur le taux de fixation d'autres médicaments. L'alendronate n'est pas excrété par les systèmes de transport acido-basique du rein chez le rat, ce qui laisse supposer qu'il n'influe pas sur l'excrétion d'autres médicaments par l'intermédiaire de ces systèmes chez l'humain. En résumé, d'après les effets observés sur la liaison aux protéines, l'excrétion rénale ou le métabolisme d'autres médicaments, l'alendronate ne devrait pas entraîner d'interaction médicamenteuse.

Interactions médicament-médicament

Il est possible que les suppléments de calcium, les antiacides, d'autres actions polyvalents et d'autres médicaments administrés par voie orale influent sur l'absorption de l'alendronate s'ils sont pris en même temps que ce dernier. Par conséquent, il faut attendre au moins une demi-heure après la prise de l'alendronate avant de prendre un autre médicament par voie orale. L'administration concomitante de ranitidine par voie intraveineuse a doublé la biodisponibilité de l'alendronate administré par voie orale. Toutefois, on ne connaît pas encore la portée clinique de cette biodisponibilité accrue, et l'on ne sait pas non plus si l'administration d'antagonistes des récepteurs H₂ par voie orale permettrait d'obtenir une hausse semblable; aucune autre étude spécifique sur les interactions médicamenteuses n'a été menée.

L'utilisation concomitante d'une hormonothérapie substitutive (œstrogènes ± progestatif) et de l'alendronate a été évaluée dans deux études cliniques, l'une d'une durée de un an et l'autre de deux ans, réalisées chez des femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique. L'administration conjointe de l'alendronate et d'une hormonothérapie substitutive a entraîné une augmentation plus marquée de la masse osseuse, de même qu'un ralentissement plus important du renouvellement osseux, comparativement à l'un ou l'autre des traitements administrés seuls. Dans ces études, le profil d'innocuité et de tolérance du traitement d'association concordait avec celui de chacun des traitements pris isolément (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés dans les études cliniques, Administration concomitante d'une hormonothérapie ou d'une œstrogénothérapie substitutive). Toutefois, ces études n'avaient pas l'envergure permettant d'évaluer l'efficacité du traitement d'association pour diminuer les fractures, et aucune différence significative relativement à la fréquence des fractures n'a été observée entre les groupes de traitement.

Aucune étude particulière sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée. Cependant, lors d'études ayant porté sur le traitement de l'ostéoporose chez l'homme et sur le traitement et la prévention de l'ostéoporose postménopausique et de l'ostéoporose cortisonique, l'alendronate a été administré conjointement avec de nombreux médicaments couramment prescrits sans que l'on ait observé d'interactions médicamenteuses défavorables.

Dans les études cliniques, la fréquence des effets indésirables au niveau des voies digestives supérieures a été plus élevée chez les patients traités quotidiennement avec l'alendronate à des doses supérieures à 10 mg qui recevaient conjointement des préparations d'AAS. Ce phénomène n'a toutefois pas été observé lors d'une étude avec le comprimé d'alendronate à 70 mg à prise hebdomadaire.

L'alendronate peut être administré avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Lors d'une étude clinique contrôlée de trois ans (n = 2 027) durant laquelle la majorité des patientes ont reçu un traitement concomitant avec des AINS, la fréquence des effets indésirables au niveau des voies digestives supérieures observée dans le groupe traité avec l'alendronate à raison de 5 mg ou de 10 mg par jour a été semblable à celle qui a été notée dans le groupe placebo. Toutefois, comme l'utilisation d'AINS est liée à une irritation gastro-intestinale, il faut user de prudence lorsqu'on administre ces médicaments conjointement avec l'alendronate.

Interactions médicament-aliment

Les aliments et les boissons autres que l'eau ordinaire peuvent réduire de façon importante l'absorption et l'efficacité de l'alendronate. phl-ALENDRONATE doit être pris uniquement avec de l'eau ordinaire, au moins 30 minutes avant tout aliment solide ou liquide, ou tout autre médicament (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration).

Interactions médicament-herbe médicinale

Les herbes médicinales peuvent nuire à l'absorption de l'alendronate. phl-ALENDRONATE doit être pris au moins 30 minutes avant tout produit à base d'herbes médicinales.

Effets du médicament sur les constantes biologiques

Les effets du médicament sur les constantes biologiques n'ont pas été établis.

Effets du médicament sur le mode de vie

Les effets sur la capacité à conduire un véhicule ou à faire fonctionner une machine n'ont fait l'objet d'aucune étude. Toutefois, certains effets secondaires qui ont été rapportés avec l'alendronate (p. ex., étourdissements, vertiges, troubles visuels et douleurs intenses aux os, aux muscles ou aux articulations) peuvent affecter la capacité de certains patients à conduire un véhicule ou à faire fonctionner une machine. La réponse au traitement avec l'alendronate peut varier d'une personne à l'autre.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée

Traitement de l'ostéoporose postménopausique et de l'ostéoporose chez l'homme

La posologie recommandée est de :

- Un comprimé à 70 mg, une fois par semaine

Réglage de la posologie

Il n'est pas nécessaire de régler la posologie chez les patients âgés ni chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine comprise entre 0,58 et 1 mL/s [35 et 60 mL/min]). phl-ALENDRONATE n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 0,58 mL/s [< 35 mL/min]), car on ne possède aucune donnée sur l'utilisation du médicament chez ce type de patients.

Dose oubliée

Il faut aviser les patients que, s'ils oublient une dose du traitement hebdomadaire au moyen de phl-ALENDRONATE à 70 mg, ils doivent la prendre le matin au lever, après s'être rendu compte de leur oubli. Ils ne doivent pas prendre deux doses le même jour. Ils doivent poursuivre le schéma posologique établi, qui est d'une dose une fois par semaine, et prendre la dose suivante au jour normalement prévu.

Administration

phl-ALENDRONATE doit être pris uniquement avec de l'eau ordinaire, au moins 30 minutes avant tout aliment solide ou liquide, ou tout autre médicament. D'autres boissons (y compris l'eau minérale), les aliments solides et certains médicaments réduisent l'absorption de phl-ALENDRONATE (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Si l'intervalle est inférieur à 30 minutes, l'absorption de phl-ALENDRONATE sera moindre et, par voie de conséquence, ses effets aussi.

phl-ALENDRONATE doit être pris uniquement au lever. En vue de faciliter le transit du médicament jusqu'à l'estomac et de réduire ainsi le risque d'irritation œsophagienne, il faut informer les patients qu'ils doivent avaler le comprimé phl-ALENDRONATE avec un grand verre d'eau (200 à 250 mL). Il faut prévenir les patients de ne pas s'allonger durant au moins les 30 minutes qui suivent et jusqu'à ce qu'ils aient pris le premier repas de la journée. Les patients ne doivent pas prendre phl-ALENDRONATE le soir au coucher ni le matin avant le lever. Il faut informer les patients que la non-observance de ces recommandations peut augmenter le risque de troubles œsophagiens (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Tous les patients doivent prendre des suppléments de calcium et de vitamine D si l'apport alimentaire est insuffisant.

Bien que l'on n'ait mené aucune étude dans le but d'évaluer précisément les effets résultant du remplacement d'un autre traitement médicamenteux contre l'ostéoporose par l'alendronate monosodique aucun effet néfaste connu ou théorique n'a été souligné chez les patients ayant reçu d'autres médicaments contre l'ostéoporose ou la maladie de Paget.

SURDOSAGE

On ne possède aucune donnée précise concernant le traitement d'un surdosage avec phl-ALENDRONATE. Un surdosage par voie orale peut provoquer une hypocalcémie, une hypophosphatémie et des effets indésirables au niveau des voies digestives supérieures, tels maux de gorge, pyrosis, œsophagite, gastrite ou ulcère. En pareil cas, on doit administrer du

lait ou des antiacides pour fixer l'alendronate. En raison du risque d'irritation œsophagienne, il est déconseillé de provoquer des vomissements et le patient ne doit pas s'allonger.

La dialyse ne serait d'aucun secours en cas de surdosage.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'alendronate monosodique, un bisphosphonate, est un inhibiteur puissant et spécifique de la résorption ostéoclastique. Les bisphosphonates sont des analogues de synthèse du pyrophosphate qui se lie à l'hydroxyapatite présente dans le tissu osseux.

Pharmacodynamie

L'alendronate est un bisphosphonate qui se lie à l'hydroxyapatite présente dans le tissu osseux et inhibe de façon spécifique l'activité des ostéoclastes, les cellules responsables de la résorption osseuse. L'alendronate réduit l'ostéorésorption sans influencer directement la formation osseuse, quoique celle-ci finisse par diminuer, du fait que le renouvellement de l'os est réalisé par l'étroite interdépendance des phénomènes de résorption et de formation.

Ostéoporose postménopausique

L'ostéoporose est caractérisée par une diminution de la masse osseuse qui conduit à une augmentation du risque de fracture. Une masse osseuse faible, la présence de fractures décelées à la radiographie, des antécédents de fractures ostéoporotiques, une réduction de la taille ou une hypercyphose témoignant de fractures vertébrales sont autant d'éléments diagnostiques qui confirment une ostéoporose. Cette maladie touche à la fois l'homme et la femme, mais elle est plus fréquente chez la femme après la ménopause, au moment où le remaniement osseux s'intensifie et où la vitesse de résorption de l'os dépasse la vitesse de formation. Ces changements entraînent une perte osseuse graduelle et mènent à l'ostéoporose chez un nombre important de femmes de plus de 50 ans. Les conséquences courantes de l'ostéoporose sont les tassements vertébraux, ainsi que les fractures de la hanche et du poignet. Chez la femme de race blanche, le risque de fracture de la hanche est 50 fois plus grand entre l'âge de 50 et de 90 ans et le risque de fracture vertébrale, de 15 à 30 fois plus grand. On estime qu'environ 40 % des femmes de 50 ans subiront, un jour, au moins une fracture ostéoporotique au rachis, à la hanche ou au poignet. Les fractures de la hanche, plus particulièrement, sont liées à une morbidité, à une invalidité et à une mortalité considérables.

L'alendronate administré par voie orale à des femmes ménopausées à raison de 5, 20 et 40 mg par jour durant 6 semaines a entraîné des variations biochimiques évoquant une inhibition de l'ostéorésorption proportionnelle à la dose, notamment une réduction du calcium urinaire et des marqueurs urinaires de la dégradation du collagène de l'os (tels la désoxypyridinoline et les N-télopeptides qui assurent les liaisons intermoléculaires du collagène de type I). Ces paramètres biochimiques sont généralement revenus aux valeurs initiales 3 semaines à peine après l'arrêt du traitement avec l'alendronate et, après 7 mois, les valeurs ne différaient pas de celles observées chez

les patientes recevant un placebo.

Le traitement à long terme de l'ostéoporose avec l'alendronate, administré à la posologie de 10 mg par jour pendant une période allant jusqu'à 5 ans, a réduit l'excrétion urinaire des marqueurs biologiques de l'ostéorésorption, soit la désoxypyridinoline et les N-télopeptides assurant les liaisons intermoléculaires du collagène de type I, d'environ 50 % et 70 %, respectivement, ramenant ainsi le taux de ces marqueurs à des valeurs semblables à celles qu'on observe chez des femmes non ménopausées en bonne santé. Des réductions similaires ont été observées chez des patientes qui ont reçu l'alendronate à la dose de 5 mg par jour dans le cadre d'études sur la prévention de l'ostéoporose. Le ralentissement de la résorption osseuse évoqué par ces marqueurs était évident un mois à peine après le début du traitement avec l'alendronate et a atteint, après 3 à 6 mois, un plateau qui s'est maintenu pendant toute la durée du traitement. Dans les études sur le traitement de l'ostéoporose où l'alendronate a été administré à la posologie de 10 mg par jour, les taux des marqueurs de l'ostéoformation ont diminué, la réduction ayant été d'environ 50 % dans le cas de l'ostéocalcine et de la phosphatase alcaline de l'os et d'environ 25 % à 30 % dans le cas de la phosphatase alcaline sérique totale. Ces taux se sont stabilisés après 6 à 12 mois. Dans les études sur la prévention de l'ostéoporose où l'alendronate a été administré à la posologie de 5 mg par jour, le taux d'ostéocalcine et le taux sérique de phosphatase alcaline totale ont diminué d'environ 40 % et 15 %, respectivement. Des réductions similaires de la vitesse du renouvellement osseux ont été observées chez des femmes qui ont reçu l'alendronate à raison de 70 mg une fois par semaine pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique, dans le cadre d'une étude de un an. Ces données indiquent que la vitesse de renouvellement de l'os a atteint un nouvel état d'équilibre, malgré l'accumulation graduelle de l'alendronate dans le tissu osseux.

En raison de l'inhibition de la résorption osseuse, on a aussi observé des réductions asymptomatiques des taux sériques de calcium et de phosphore après un traitement au moyen de ce médicament. Dans les études à long terme, une réduction par rapport aux valeurs initiales des taux sériques de calcium (environ 2 %) et de phosphore (environ 4 % à 6 %) a été mise en évidence dès le premier mois de traitement avec l'alendronate à la dose de 10 mg. Aucune diminution additionnelle du taux sérique de calcium n'a été observée pendant le traitement d'une durée de 5 ans; cependant, le taux sérique de phosphore, entre la troisième et la cinquième année de l'étude, est revenu à des valeurs voisines des valeurs initiales. Des réductions similaires ont été observées avec l'alendronate administré à la posologie de 5 mg par jour. Des réductions similaires ont également été observées après 6 et 12 mois dans une étude, d'une durée de un an, portant sur l'administration de l'alendronate à raison de 70 mg une fois par semaine. La réduction du phosphore sérique traduirait non seulement un bilan positif quant au contenu minéral de l'os, mais aussi une réduction de la réabsorption rénale du phosphore.

Ostéoporose chez l'homme

Bien que la prévalence de l'ostéoporose soit moins élevée chez l'homme que chez la femme ménopausée, il n'en demeure pas moins qu'un nombre considérable de fractures ostéoporotiques surviennent chez les hommes. La prévalence des déformations vertébrales, pour sa part, semble être similaire chez l'homme et la femme. Chez l'homme, le traitement de l'ostéoporose au moyen de l'alendronate à raison de 10 mg par jour pendant 2 ans a réduit d'environ 60 % le taux d'excrétion urinaire des N-télopeptides assurant les liaisons intermoléculaires du collagène de type I et d'environ 40 % la phosphatase alcaline de l'os. Des réductions similaires ont été observées chez les

hommes atteints d'ostéoporose qui ont reçu l'alendronate à raison de 70 mg une fois par semaine dans le cadre d'une étude de un an.

Pharmacocinétique

Résumé des paramètres pharmacocinétiques mesurés dans une population normale

	Moyenne	Intervalle de confiance à 90%
Biodisponibilité absolue du comprimé à 5 mg, pris 2 heures avant le premier repas de la journée	0,63% (females)	(0,48, 0,83)
Biodisponibilité absolue du comprimé à 10 mg, pris 2 heures avant le premier repas de la journée	0,78% (females)	(0,61, 1,04)
	0,59% (males)	(0,43, 0,81)
Biodisponibilité absolue du comprimé à 40 mg, pris 2 heures avant le premier repas de la journée	0,60% (females)	(0,46, 0,78)
Biodisponibilité absolue du comprimé à 70 mg, pris 2 heures avant le premier repas de la journée	0,57% (females)	(0,44, 0,73)
Clairance rénale en mL/s (mL/min) (n = 6)	1,18 (71)	(1,07, 1,3) (64, 78)

Absorption

En comparaison d'une dose intraveineuse de référence, la biodisponibilité moyenne de l'alendronate chez la femme a été de 0,64 % pour des doses allant de 5 mg à 70 mg administrées par voie orale après le jeûne de la nuit et deux heures avant un déjeuner standard. Chez l'homme, la biodisponibilité du comprimé oral de 10 mg a été de 0,59 %.

Une étude visant à déterminer les effets d'un repas pris à divers moments sur la biodisponibilité de l'alendronate a été menée auprès de 49 femmes ménopausées. La biodisponibilité de l'alendronate a diminué d'environ 40 % lorsqu'une dose de 10 mg a été administrée, soit ½ heure ou 1 heure avant un déjeuner standard, par comparaison à la prise du médicament 2 heures avant de manger. Dans des études évaluant l'alendronate dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose, le médicament s'est révélé efficace lorsqu'il a été administré au moins 30 minutes avant le déjeuner.

La biodisponibilité de l'alendronate s'est révélée négligeable lorsque ce médicament a été administré en même temps qu'un déjeuner standard ou dans un intervalle de 2 heures après la prise d'un déjeuner standard. L'administration concomitante de café ou de jus d'orange a réduit la biodisponibilité de l'alendronate d'environ 60 %.

Chez des sujets en bonne santé, la prednisone, administrée par voie orale à raison de 20 mg 3 fois par jour durant 5 jours, n'a pas modifié de façon importante sur le plan clinique la biodisponibilité de l'alendronate administré par voie orale (hausse moyenne de 20 % à 44 %).

Distribution

Selon des études précliniques (menées chez des rats mâles), l'alendronate se retrouve temporairement dans les tissus mous à la suite de l'administration d'une dose de 1 mg/kg par voie

intraveineuse, mais il est ensuite rapidement redistribué dans les os ou excrété dans l'urine. Chez l'humain, le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre, excluant le tissu osseux, est d'au moins 28 L. Les concentrations du médicament dans le plasma après l'administration de doses orales thérapeutiques sont trop faibles (moins de 5 ng/mL) pour que l'on puisse les déceler par des méthodes analytiques. Chez l'humain, le taux de fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 78 %.

Métabolisme

Aucune donnée n'indique que l'alendronate est métabolisé chez l'humain et chez l'animal.

Excrétion

Après l'administration intraveineuse d'une dose unique d'alendronate marqué au ¹⁴C, environ 50 % de la radioactivité a été excrétée dans l'urine dans les 72 heures et la quantité de radioactivité décelée dans les fèces a été nulle ou minime. Après l'administration d'une dose unique de 10 mg par voie intraveineuse, la clairance rénale de l'alendronate a été de 71 mL/min, et la clairance générale n'a pas dépassé 200 mL/min. Les concentrations plasmatiques ont diminué de plus de 95 % dans les 6 heures qui ont suivi l'administration intraveineuse du médicament. La demi-vie terminale chez l'humain a été évaluée à plus de 10 ans, signe probable de la libération d'alendronate à partir du squelette. Compte tenu de ce fait, on estime qu'à la suite d'un traitement de 10 ans au moyen de l'alendronate administré à raison de 10 mg par jour par voie orale, la quantité d'alendronate provenant quotidiennement du squelette correspondrait environ à 25 % de la quantité absorbée à partir du tractus gastro-intestinal.

Populations et situations particulières

Enfants:

La biodisponibilité de l'alendronate administré par voie orale à des enfants (de 4 à 16 ans) atteints d'ostéogenèse imparfaite a été semblable à celle observée chez les adultes; cependant phl-ALENDRONATE n'est pas indiqué chez les enfants (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).

Personnes âgées:

La biodisponibilité et l'élimination (excrétion urinaire) chez des patients âgés (≥ 65 ans) ont été semblables à celles observées chez des patients plus jeunes. Il n'est pas nécessaire de régler la posologie dans ce groupe d'âge (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Sexe:

La biodisponibilité d'une dose d'alendronate administrée par voie intraveineuse et la proportion de cette dose excrétée dans l'urine ont été similaires chez l'homme et la femme.

Race:

Aucune étude n'a été effectuée dans le but d'évaluer les différences entre les races en ce qui a trait à la pharmacocinétique du médicament.

Insuffisance hépatique:

Comme les données indiquent que l'alendronate n'est pas métabolisé ni excrété dans la bile, aucune

étude n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Il n'est pas nécessaire de régler la posologie chez ces derniers.

Insuffisance rénale:

Selon les résultats d'études précliniques menées chez des rats, la quantité de médicament retrouvée dans le plasma, les reins, la rate et les tibias a augmenté progressivement chez les sujets atteints d'insuffisance rénale. Chez des témoins en bonne santé, la quantité de médicament qui n'est pas absorbée par le tissu osseux est rapidement excrétée dans l'urine. Aucun signe de saturation concernant le captage du médicament par le tissu osseux n'a été noté après un traitement d'une durée de 3 semaines au cours duquel des doses cumulatives de 35 mg/kg avaient été administrées par voie intraveineuse à de jeunes rats mâles. Bien qu'il n'existe aucune donnée clinique sur l'élimination rénale de l'alendronate chez les patients présentant une insuffisance rénale, on peut s'attendre, d'après les résultats obtenus chez l'animal, à ce que l'élimination rénale du médicament soit diminuée chez ces patients. En conséquence, on peut également anticiper une accumulation plus importante d'alendronate dans le tissu osseux chez les patients qui présentent une insuffisance rénale.

Il n'est pas nécessaire de régler la posologie chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine comprise entre 0,58 et 1 mL/s [35 et 60 mL/min]). L'alendronate n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 0,58 mL/s [< 35 mL/min]), en raison de l'absence de données cliniques à ce sujet.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés phl-ALENDRONATE doivent être conservés à une température ambiante entre 15°C et 30°C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques

Les comprimés phl-ALENDRONATE à 70 mg: comprimés blancs, de forme ovale, biconvexes, portant le logo "P" sur un côté et l'inscription "70" sur l'autre. Disponibles en flacons de PEHD de 60cc contenant 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 1 x 4 comprimé.

Composition

Chaque comprimé de phl-ALENDRONATE contient 91,37 mg d'alendronate monosodique qui est l'équivalent molaire de 70 mg, de la forme acide libre, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants: amidon, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, mannitol et du stéarate de magnésium.

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

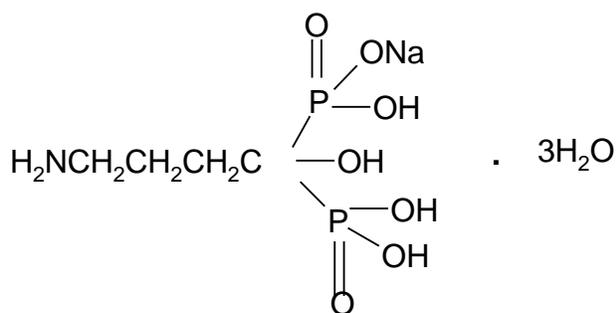
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : alendronate monosodique

Nom chimique : sel monosodique trihydraté de l'acide (4-amino-1-hydroxybutylidène) bisphosphonique.

Formule et masse moléculaire: $C_4H_{12}NNaO_7P_2 \cdot 3H_2O$ (325,13 g/mol)
(alendronate monosodique)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques: L'alendronate se présente sous forme de poudre blanche, cristalline, non hygroscopique. Il est soluble dans l'eau, très légèrement soluble dans l'alcool et presque insoluble dans le chloroforme. Le pH dans une solution aqueuse à 1% se situe entre 4,0 et 5,0. Le pKa est: pK1 = 2,72±0,05; pK2 = 8,73±0,05; pK3 = 10,5±0,1; pK4 = 11,6±0,1. Point de fusion est de: 275°C.

ESSAIS CLINIQUES

Comparative Bioavailability Studies

Une étude de bioéquivalence à l'insu, randomisée, croisée a été réalisée afin de comparer les comprimés phl-ALENDRONATE à 70 mg contre les comprimés FOSAMAX[®] de Merck Frosst, administrés comme 1 comprimé X 70 mg chez 75 adultes sains volontaires de sexe masculin sous conditions de jeûne. Les données de biodisponibilité ont été mesurées et les résultats sont résumés dans le tableau suivant:

Sommaire des données comparatives de biodisponibilité

Alendronate (1 x 70 mg)				
De données mesurées				
Aucune correction apportée aux puissances				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence [†]	% Rapport des moyennes géométriques	90% Intervalle de confiance
Ae _{0-t} (µg)	165,12 212,81(64,82%)	185,56 238,28 (66,78%)	88,98	82,36 % to 97,03%
R _{max} (µg/h)	51,84 70,71 (68,76%)	59,94 82,96 (71,86%)	86,49	79,53% to 95,02%
T _{max} (h) [§]	1,11 (50,49%)	1,12 (54,14%)		

* Comprimés phl-ALENDRONATE à 70mg, Pharmel Inc.

[†] Comprimés Fosamax[®] à 70 mg sont fabriqués par Merck Frosst Canada & Co.et ont été achetés au Canada.

[§] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV%) seulement

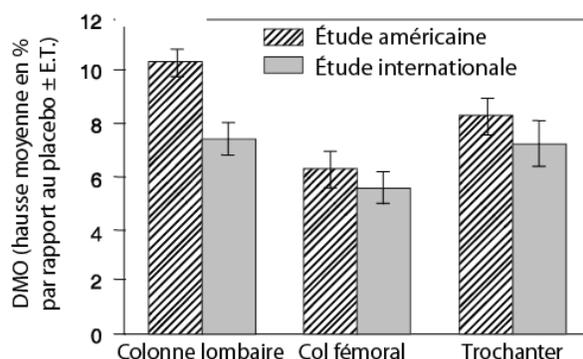
Traitement de l'ostéoporose

Ostéoporose postménopausique

Effets sur la densité minérale osseuse

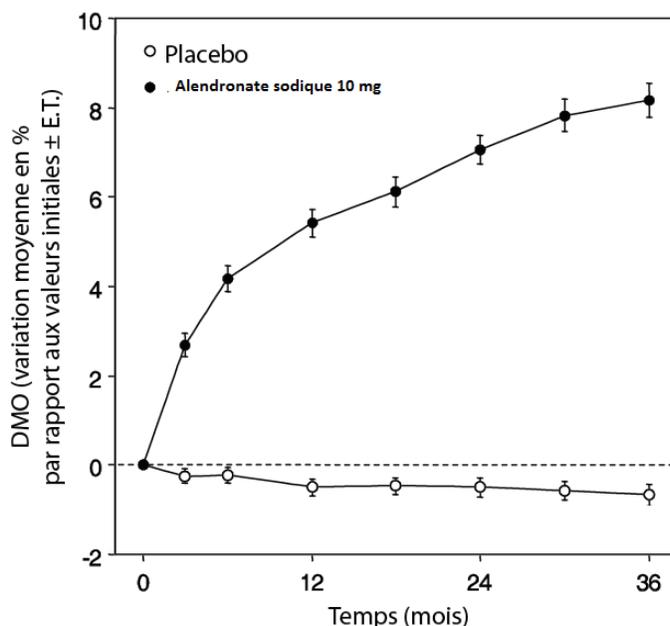
L'efficacité de l'alendronate monosodique administré à raison de 10 mg une fois par jour à des femmes ménopausées de 44 à 84 ans atteintes d'ostéoporose (densité minérale osseuse [DMO] de la colonne lombaire inférieure par au moins 2 écarts types [É.T.] à la valeur moyenne observée avant la ménopause), a été démontrée dans quatre études cliniques d'une durée de deux ou trois ans menées à double insu et contrôlées par placebo. Deux d'entre elles, l'une menée aux États-Unis auprès de 478 patientes et l'autre dans 15 pays auprès de 516 patientes, étaient des études multicentriques d'envergure, d'une durée de trois ans, dont les plans expérimentaux étaient presque identiques. Le graphique suivant montre les augmentations moyennes de la DMO de la colonne lombaire, du colfémoral et du trochanter obtenues après trois ans chez des patientes recevant l'alendronate à raison de 10 mg par jour, par rapport aux valeurs observées chez des patientes recevant un placebo.

Études ayant porté sur le traitement de l'ostéoporose postménopausique
Augmentation de la DMO après 3 ans avec l'alendronate sodique à raison de 10 mg/jour



D'après les résultats regroupés de ces études, après 3 ans, la DMO de la colonne lombaire, du col fémoral et du trochanter a subi une baisse significative (de l'ordre de 0,65 % à 1,16 %) chez les patientes recevant un placebo. Par contre, des augmentations très significatives par rapport aux valeurs initiales et aux valeurs notées avec le placebo ont été obtenues pour chacun des sites de mesure et dans chacune des études chez les patientes qui avaient reçu l'alendronate à la posologie de 10 mg par jour. La DMO du squelette entier a aussi augmenté de façon significative dans les deux études, ce qui laisse penser que les augmentations de la masse osseuse du rachis et de la hanche n'ont pas eu lieu au détriment d'autres régions du squelette. L'augmentation de la DMO a été perceptible après à peine trois mois de traitement et s'est accrue pendant les trois ans de l'étude (les résultats à la colonne lombaire sont présentés dans la figure qui suit). Durant la période de prolongation de deux ans de ces études, le traitement avec l'alendronate à la posologie de 10 mg par jour a entraîné des augmentations soutenues de la DMO de la colonne lombaire et du trochanter (augmentations additionnelles absolues de 0,94 % à la colonne lombaire et de 0,88 % au trochanter entre la troisième et la cinquième année). Cependant, la DMO n'a pas diminué au col fémoral, à l'avant-bras et pour l'ensemble du squelette. Ces données montrent que l'alendronate renverse le cours de l'ostéoporose. Par ailleurs, l'efficacité de l'alendronate n'a pas été influencée par l'âge, la race, la vitesse initiale de renouvellement de l'os, l'état de la fonction rénale et l'utilisation concomitante de divers médicaments couramment prescrits.

Etudes ayant porté sur le traitement de l'ostéoporose postménopausique
 Effets de l'alendronate sodique(10mg/jour) par rapport au placebo en fonction du temps
 Variation en % par rapport aux valeurs initiales de la DMO de la colonne lombaire



Dans une étude distincte, l'alendronate, administré à la posologie de 10 mg/jour durant deux ans, a provoqué des augmentations hautement significatives de la DMO du rachis, du col fémoral, du trochanter et du squelette entier, comparativement à celles qui ont été observées avec un placebo ou avec la calcitonine de saumon administrée par voie intranasale à raison de 100 UI/jour.

L'équivalence thérapeutique de l'alendronate à 70 mg une fois par semaine (n = 519) et de l'alendronate à 10 mg une fois par jour (n = 370) a été démontrée dans une étude multicentrique à double insu, d'une durée de un an, réalisée chez des femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique. L'augmentation moyenne de la DMO de la colonne lombaire après un an, par rapport aux valeurs initiales, a été de 5,1 % (IC à 95 % : 4,8 % à 5,4 %) chez les patientes qui recevaient la dose de 70 mg une fois par semaine et de 5,4 % (IC à 95 % : 5,0 % à 5,8 %) chez celles qui recevaient la dose de 10 mg une fois par jour. Les hausses de la DMO observées aux autres sites du squelette ont également été semblables dans les deux groupes de traitement. Or, dans les autres études sur l'alendronate des variations de la DMO de cet ordre ont été associées à une baisse de la fréquence des fractures (voir ci-après).

Effets de l'arrêt du traitement

Les effets de l'arrêt du traitement avec l'alendronate à raison de 10 mg/jour ont été évalués chez des patientes atteintes d'ostéoporose postménopausique qui avaient reçu ce médicament durant un an ou deux. Après l'arrêt du traitement, les marqueurs du renouvellement osseux sont progressivement revenus à leurs valeurs initiales et la DMO a cessé d'augmenter, mais on n'a pas observé de perte osseuse rapide. Ces données indiquent qu'il faut suivre le traitement avec l'alendronate de façon continue pour obtenir une augmentation graduelle de la masse osseuse.

Effets sur la fréquence des fractures

Pour évaluer les effets de l'alendronate sur la fréquence des fractures vertébrales, on a effectué une analyse regroupant les résultats de l'étude américaine et de l'étude internationale et visant à comparer les valeurs obtenues avec un placebo aux valeurs regroupées obtenues dans les groupes traités avec l'alendronate à différentes posologies (5 ou 10 mg durant trois ans, ou 20 mg durant deux ans, suivis de 5 mg durant un an). On a ainsi constaté une réduction de 48 %, significative sur le plan statistique, de la proportion de patientes ayant présenté au moins une fracture vertébrale dans les groupes traités avec l'alendronate, par rapport aux groupes recevant un placebo (3,2 % vs 6,2 %). Une réduction encore plus marquée a aussi été observée quant au nombre total de fractures vertébrales (4,2 vs 11,3 par 100 patientes). En outre, chez les patientes qui ont subi une fracture vertébrale quelle qu'elle soit, celles qui ont reçu l'alendronate ont présenté une réduction plus faible de la taille (5,9 mm vs 23,3 mm), en raison d'une diminution à la fois du nombre et de la gravité des fractures.

En outre, l'analyse des données regroupées provenant des groupes de patientes ayant reçu des doses $\geq 2,5$ mg dans le cadre de cinq études d'une durée de deux ou trois ans, contrôlées par placebo, y compris les études américaine et internationale (alendronate : n = 1 012; placebo : n = 590) a mis en évidence une réduction significative de 29 % de la fréquence des fractures non vertébrales dans les groupes traités avec l'alendronate par rapport aux groupes recevant un placebo (9,0 % vs 12,6 %, respectivement). Tout comme l'effet de l'alendronate sur la fréquence des fractures vertébrales, ces résultats concordent avec l'augmentation de la masse osseuse qui a été observée durant le traitement.

L'étude FIT (*Fracture Intervention Trial*), menée chez des femmes ménopausées, comportait deux volets : le premier, d'une durée de trois ans, regroupait des patientes qui présentaient au départ au moins une fracture vertébrale (par tassement) et le second, d'une durée de quatre ans, regroupait des femmes dont la masse osseuse était faible, mais qui ne présentaient aucune fracture vertébrale au départ.

Volet de trois ans de l'étude FIT (*Fracture Intervention Trial*) [mené chez des femmes qui présentaient au départ au moins une fracture vertébrale]

Cette étude à double insu, avec répartition au hasard et contrôlée par placebo, regroupant 2 027 patientes (alendronate, n = 1 022; placebo, n = 1 005), a démontré que le traitement avec l'alendronate entraîne une réduction significative sur les plans statistique et clinique de la fréquence des fractures après trois ans, comme en témoignent les résultats présentés dans le tableau suivant.

**Effect de l'alendronate sur la fréquence des fractures
Volet de trois ans de l'étude FIT
(Patientes présentant une fracture vertébrale au départ)**

Patientes ayant présenté:	% de patientes		Réduction (%) de la fréquence des fractures
	Alendronate (n = 1022)	Placebo (n = 1005)	
Fractures vertébrales (décelées à la radiographie)†			
≥ 1 nouvelle fracture vertébrale	7,9	15,0	47***
≥ 2 nouvelles fractures vertébrales	0,5	4,9	90***
Fractures douloureuses (manifestes)			
≥ 1 fracture vertébrale douloureuse	2,3	5,0	54**
Toute fracture douloureuse	13,8	18,1	26**
Fracture de la hanche	1,1	2,2	51*
Fracture du poignet (avant-bras)	2,2	4,1	48*

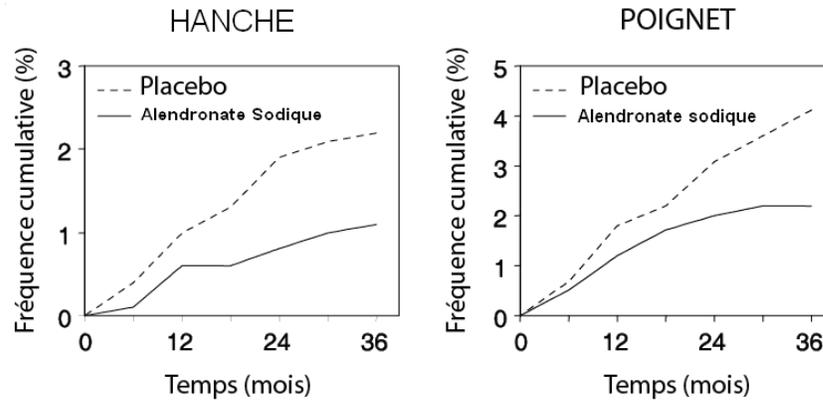
† Nombre de patientes évaluables relativement aux fractures vertébrales : alendronate, n = 984; placebo, n = 966

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001

En outre, chez cette population de patientes présentant au départ une fracture vertébrale, le traitement avec l'alendronate a entraîné une réduction significative de la fréquence des hospitalisations (25,0 % vs 30,7 %).

Les deux figures qui suivent montrent la fréquence cumulative des fractures du poignet ou de la hanche au cours du volet d'une durée de trois ans de l'étude FIT. Dans les deux figures, la fréquence cumulative de ces types de fractures a été plus faible dans le groupe traité avec l'alendronate que dans le groupe ayant reçu un placebo et ce, pendant toute la durée de l'étude. En effet, l'alendronate a réduit de 51 % la fréquence des fractures de la hanche et de 48 % la fréquence des fractures du poignet. En outre, les résultats regroupés des études menées antérieurement sur le traitement de l'ostéoporose ont montré des réductions similaires de la fréquence des fractures de la hanche et du poignet.

**Fréquence cumulative des fractures de la hanche et du poignet
Volet de trois ans de l'étude FIT
(Patientes présentant une fracture vertébrale au départ)**



Volet de quatre ans de l'étude FIT (*Fracture Intervention Trial*) [mené chez des patientes dont la masse osseuse était faible mais qui ne présentaient pas de fracture vertébrale au départ] Cette étude à double insu, avec répartition au hasard et contrôlée par placebo, regroupant 4 432 patientes (l'alendronate n = 2 214; placebo, n = 2 218), a permis de confirmer l'efficacité de l'alendronate pour réduire la fréquence des fractures. Cette étude visait à recruter des femmes atteintes d'ostéoporose, c'est-à-dire dont la DMO du col fémoral au départ était inférieure d'au moins 2 écarts types à la moyenne observée chez les femmes jeunes. Cependant, après révision des valeurs de la DMO du col fémoral en fonction des valeurs de référence, on a constaté que 31 % des patientes ne répondaient pas au critère d'admission. L'étude a donc été menée chez des femmes atteintes d'ostéoporose et chez des femmes qui ne l'étaient pas. Les résultats obtenus chez les patientes atteintes d'ostéoporose sont présentés au tableau suivant.

**Effets de l'alendronate sur la fréquence des fractures chez des patientes atteintes d'ostéoporose[†]
Volet de quatre ans de l'étude FIT
(Patientes ne présentant pas de fracture vertébrale au départ)**

Patientes ayant présenté:	% of patientes		
	Alendronate (n = 1545)	Placebo (n = 1521)	Réduction (%) de la fréquence des fractures
≥ 1 fracture douloureuse	12,9	16,2	22 ^{**}
≥ 1 fracture vertébrale ^{††}	2,5	4,8	48 ^{***}
≥ 1 fracture vertébrale douloureuse	1,0	1,6	41 ^{†††}
Fracture de la hanche	1,0	1,4	29 ^{†††}
Fracture du poignet (avant-bras)	3,9	3,8	aucune

[†] DMO du col fémoral au départ inférieure d'au moins 2 É.T. à la moyenne observée chez les femmes jeunes

^{††} Nombre de femmes évaluables relativement aux fractures vertébrales : alendronate, n = 1 426; placebo, n = 1 428

^{†††} Non significatif

** p = 0,01, *** p < 0,001

Chez toutes les patientes (y compris celles qui n'étaient pas atteintes d'ostéoporose), la réduction de la fréquence des fractures a été de : ≥ 1 fracture douloureuse, 14 % ($p = 0,072$); ≥ 1 fracture vertébrale, 44 % ($p = 0,001$); ≥ 1 fracture vertébrale douloureuse, 34 % ($p = 0,178$); fracture de la hanche, 21 % ($p = 0,44$). La fréquence des fractures du poignet chez toutes les patientes a été de 3,7 % avec l'alendronate et de 3,2 % avec le placebo (différence non significative).

Résultats regroupés des deux volets de l'étude FIT

Les résultats regroupés des deux volets (trois et quatre ans) de l'étude FIT quant à la réduction de la fréquence des fractures sont présentés ci-dessous.

Effets de l'alendronate sur la fréquence des fractures

Résultats regroupés des deux volets de l'étude FIT (trois et quatre ans)

Patientes ayant présenté:	Réduction (%) de la fréquence des fractures Alendronate vs. placebo	
	Patients atteintes d'ostéoporose† (n = 5093)	Toutes les patientes (n = 6459)
Fractures vertébrales (décelées à la radiographie)††		
≥ 1 fracture vertébrale	48***	46***
≥ 2 fractures vertébrales	88***	84***
Fractures douloureuses (manifestes)		
Toute fracture douloureuse	24***	18**
Fracture vertébrale douloureuse	50***	47***
Fracture de la hanche	40*	36‡‡
Fracture du poignet (avant-bras) †††	18‡	6‡

† Comprend toutes les patientes admises à l'étude de trois ans et toutes les patientes atteintes d'ostéoporose (dont la DMO du col fémoral au départ était inférieure d'au moins 2 É.T. à la moyenne observée chez les femmes jeunes) qui ont participé à l'étude de quatre ans.

†† Nombre de patientes évaluables relativement aux fractures vertébrales : patientes atteintes d'ostéoporose, n = 4 804; toutes les patientes, n = 6 084

††† Une réduction significative de la fréquence des fractures du poignet a été observée dans l'étude de trois ans (patientes présentant au départ une fracture vertébrale), mais pas dans l'étude de quatre ans (patientes n'ayant pas de fracture vertébrale au départ).

‡ Non significatif

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, ‡‡‡ $p = 0,059$

Concordance des résultats sur la fréquence des fractures

Les réductions de la fréquence des fractures vertébrales (alendronate vs placebo) obtenues dans les deux volets (trois et quatre ans) de l'étude FIT concordent avec celles qu'ont mises en évidence les résultats regroupés des études américaine et internationale ayant porté sur le traitement de l'ostéoporose (voir plus haut), dans lesquelles 80 % des patientes ne présentaient pas au départ de fracture vertébrale. Durant ces études, le traitement avec l'alendronate a entraîné une réduction d'environ 50 % (soit 47 % dans le volet de trois ans de l'étude FIT, $p < 0,001$; 44 % dans le volet de quatre ans de l'étude FIT, $p = 0,001$ et 48 % dans les études américaine et internationale, $p = 0,034$) de la proportion de patientes ayant subi au moins une nouvelle fracture vertébrale. En outre, dans les études américaine et internationale et dans le volet de trois ans de l'étude FIT ($p < 0,001$), l'alendronate a entraîné une réduction d'environ

90 % de la proportion de patientes ayant présenté plusieurs nouvelles fractures vertébrales (au moins deux fractures). Ainsi, l'alendronate a réduit la fréquence des fractures vertébrales, indépendamment de la présence de fractures vertébrales avant le début de l'étude.

Dans l'ensemble, ces résultats mettent en relief l'efficacité constante de l'alendronate pour réduire la fréquence des fractures, notamment à la colonne vertébrale et à la hanche, sites où les fractures ostéoporotiques sont associées à une plus grande morbidité.

Histologie de l'os

Une étude histologique de l'os menée auprès de 270 patientes ménopausées atteintes d'ostéoporose et traitées avec des doses allant de 1 à 20 mg/jour durant un an, deux ans ou trois ans a mis en évidence une minéralisation et une architecture osseuses normales, en plus du ralentissement escompté du remaniement osseux en comparaison du groupe témoin ayant reçu un placebo. Ces données, de pair avec l'histologie de l'os normal et la résistance accrue de l'os constatées chez des rats et des babouins traités avec l'alendronate durant une longue période, indiquent que le tissu osseux formé durant un traitement avec l'alendronate est normal.

Ostéoporose chez l'homme

L'efficacité de l'alendronate chez des hommes atteints d'ostéoporose a été démontrée dans le cadre de deux études cliniques.

Une étude multicentrique à double insu et contrôlée par placebo, d'une durée de deux ans, portant sur le comprimé d'alendronate à 10 mg administré une fois par jour a été réalisée auprès de 241 hommes âgés de 31 à 87 ans (moyenne de 63 ans). Après deux ans, les hausses moyennes de la DMO observées chez les hommes qui avaient reçu l'alendronate à raison de 10 mg par jour, comparativement aux valeurs notées dans le groupe placebo, ont été de 5,3 % à la colonne lombaire, de 2,6 % au col fémoral, de 3,1 % au trochanter et de 1,6 % pour l'ensemble du squelette (toutes les valeurs $p \leq 0,001$). Conformément aux résultats obtenus dans des études plus vastes réalisées chez des femmes ménopausées, l'alendronate à raison de 10 mg par jour a réduit la fréquence des nouvelles fractures vertébrales (évaluées par radiographie quantitative), comparativement au placebo (0,8 % et 7,1 %, respectivement; $p = 0,017$), et a également permis de diminuer l'ampleur de la réduction de la taille (-0,6 et -2,4 mm, respectivement; $p = 0,022$) chez ces hommes.

Une étude multicentrique à double insu et contrôlée par placebo, d'une durée de un an, portant sur le comprimé l'alendronate à 70 mg à prise hebdomadaire a été menée chez 167 hommes âgés de 38 à 91 ans (moyenne de 66 ans). Après un an, la hausse moyenne de la DMO comparativement au placebo a été significative aux sites suivants : colonne lombaire, 2,8 % ($p \leq 0,001$) ; col fémoral, 1,9 % ($p = 0,007$); trochanter, 2,0 % ($p \leq 0,001$) et ensemble du squelette, 1,2 % ($p = 0,018$). Ces hausses de la DMO ont été semblables à celles notées après un an dans l'étude portant sur le comprimé à 10 mg à prise quotidienne. Cette étude ne possédait pas la puissance nécessaire pour déceler une différence sur le plan clinique quant à la fréquence des fractures entre les groupes alendronate et placebo. Cependant, dans d'autres études réalisées avec les comprimés d'alendronate à prise quotidienne et à prise hebdomadaire, on a toujours observé une relation entre les hausses de la DMO (un paramètre de substitution) et les baisses de la fréquence des fractures (un paramètre clinique). On peut par conséquent présumer que cette

relation s'applique également dans le cas des hommes qui reçoivent l'alendronate à raison d'une fois par semaine (voir BIBLIOGRAPHIE).

Dans ces deux études, l'alendronate s'est révélé efficace, quels que soient l'âge, l'état de la fonction gonadique et la valeur initiale de la DMO (col fémoral et colonne lombaire).

Administration concomitante d'une hormonothérapie ou d'une œstrogénothérapie substitutive

Les effets sur la DMO que procurent l'alendronate à raison de 10 mg une fois par jour et une œstrogénothérapie substitutive (œstrogènes conjugués à 0,625 mg/jour), administrés seuls ou en association, ont été évalués dans le cadre d'une étude à double insu contrôlée par placebo, d'une durée de deux ans, réalisée chez des femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique qui avaient subi une hystérectomie (n = 425). Après deux ans, l'augmentation de la DMO de la colonne lombaire, par rapport aux valeurs initiales, a été significativement plus importante dans le groupe qui recevait l'association médicamenteuse (8,3 %) que dans les groupes qui recevaient uniquement des œstrogènes ou l'alendronate (6,0 % dans les deux cas).

Les effets que procure sur la DMO l'ajout de l'alendronate (pendant au moins un an) à une hormonothérapie substitutive (œstrogènes ± progestatif) à doses fixes ont été évalués dans le cadre d'une étude à double insu, contrôlée par placebo, d'une durée de un an, réalisée chez des femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique (n = 428). Ainsi, l'adjonction de l'alendronate à raison de 10 mg une fois par jour à une hormonothérapie substitutive a produit, après un an, une hausse significativement plus marquée de la DMO de la colonne lombaire (3,7 %), comparativement à l'hormonothérapie substitutive administrée seule (1,1 %).

Dans ces études, le traitement d'association a également engendré une hausse significative de la DMO de la hanche entière, du col fémoral et du trochanter, ou à tout le moins une tendance favorable, comparativement à l'hormonothérapie substitutive utilisée seule. Aucun effet significatif n'a toutefois été observé sur la DMO du squelette entier. Ces études n'avaient cependant pas l'envergure permettant d'évaluer l'efficacité de l'association médicamenteuse pour diminuer les fractures, et aucune différence significative relativement à la fréquence des fractures n'a été observée entre les groupes de traitement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Mode d'action

Les études chez l'animal ont mis en évidence le mode d'action qui suit. À l'échelle cellulaire, l'alendronate se concentre de préférence aux endroits qui sont le siège d'une résorption osseuse, plus précisément sous les ostéoclastes. Les ostéoclastes adhèrent normalement à la surface de l'os, mais ne présentent plus la bordure en brosse évoquant une résorption active. L'alendronate n'influe pas sur la mobilisation des ostéoclastes ni sur leur fixation à l'os, mais il inhibe leur activité. Des études chez la souris portant sur la localisation dans l'os de l'alendronate radioactif marqué au tritium [³H] ont montré que le captage de ce composé est environ 10 fois plus élevé sur les surfaces osseuses occupées par les ostéoclastes que sur les surfaces occupées par les ostéoblastes. L'examen de tissu osseux 6 et 49 jours après l'administration du [³H] alendronate à

des rats et à des souris, respectivement, a montré que de l'os normal se forme par-dessus l'alendronate et que ce dernier se trouve incorporé dans la matrice où il n'exerce plus d'activité pharmacologique. Par conséquent, pour que le médicament exerce son activité inhibitrice à l'égard des ostéoclastes sur les nouvelles surfaces de résorption, il doit être administré de façon continue. Selon des études d'histomorphométrie menées chez le rat et le babouin, le traitement avec l'alendronate réduit la vitesse de renouvellement de l'os (c'est-à-dire le nombre de sites qui sont le siège d'un remaniement osseux). En outre, à ces sites, l'ostéoformation est plus importante que l'ostéorésorption, ce qui entraîne une augmentation graduelle de la masse osseuse.

Pharmacologie chez l'animal

La capacité de l'alendronate à prévenir ou à renverser la perte osseuse liée au déficit œstrogénique a été évaluée *in vivo* chez le babouin et le rat.

Les babouins femelles adultes qui ont subi une ovariectomie présentent des modifications du tissu osseux semblables à celles que l'on retrouve en présence d'un déficit œstrogénique chez la femme. Dans les deux cas, ces changements surviennent tôt et se traduisent par une augmentation du taux des marqueurs biologiques de la résorption osseuse (telle la désoxypyridinoline urinaire) et de la formation osseuse (telle la phosphatase alcaline sérique et l'ostéocalcine). L'alendronate administré par voie intraveineuse à la dose de 0,05 mg/kg ou de 0,25 mg/kg toutes les deux semaines pendant 24 mois (l'équivalent de doses orales ² d'environ 25 et 125 mg/jour chez l'humain) a entraîné le maintien ou une légère réduction du taux des marqueurs biologiques proportionnelle à la dose. Fait important, le traitement continu n'a pas causé une inhibition progressive du renouvellement osseux durant cette étude de 24 mois. D'après l'examen histomorphométrique de l'os spongieux, l'alendronate administré pendant 24 mois a prévenu l'intensification du remaniement osseux due à l'ovariectomie et a entraîné une augmentation importante du volume osseux vertébral, ces effets étant proportionnels à la dose administrée. L'alendronate a aussi diminué le remaniement osseux dans l'os compact du radius et s'est opposé à l'augmentation de la porosité de l'os compact. Le bilan osseux s'est avéré positif dans chacune des unités individuelles de remodelage (unités multicellulaires de base) tant au niveau de l'os spongieux que de l'os compact. Le tissu osseux était normal à tous les sites étudiés. En outre, l'alendronate a entraîné une augmentation substantielle de la DMO de la colonne lombaire et de la résistance de l'os spongieux vertébral. On a établi une étroite corrélation entre la DMO de la colonne lombaire et la résistance de l'os. En résumé, ces études indiquent que même à des doses équivalant à une dose orale ¹ d'environ 125 mg/jour chez l'humain, l'alendronate préserve l'intégrité de l'os normal tout en provoquant une augmentation de la masse et de la résistance osseuses.

Par ailleurs, l'alendronate a entraîné un accroissement de la masse osseuse et de la résistance du rachis chez des rates ayant subi une ovariectomie. Des rates de trois mois ont subi une ovariectomie et, quatre mois plus tard, ont été soumises à un traitement avec l'alendronate à la posologie de 0, 0,28, 2,8 ou 28 µg/kg par voie sous-cutanée deux fois par semaine (l'équivalent

² Chez 1 personne de 50 kg

de doses orales ¹ de 0, 0,57, 5,7 et 57 mg/jour chez l'humain pendant 6 mois). L'évaluation des propriétés mécaniques de la colonne lombaire a montré que l'ovariectomie a causé une réduction importante de la rigidité de l'os et, conséquemment, de sa résistance. La résistance et la masse trabéculaire vertébrales ont augmenté proportionnellement à la dose chez les rates traitées avec l'alendronate, comparativement aux témoins.

Dans une autre étude, des rates de 6,5 mois ont subi une ovariectomie. Six mois plus tard, un traitement au moyen de l'alendronate a été amorcé à des doses de 1,8 et de 18 µg/kg par voie sous-cutanée (l'équivalent de doses orales ¹ de 3,7 et 37 mg/jour chez l'humain), deux fois par semaine, pour une durée de un an. Le traitement avec l'alendronate a provoqué un ralentissement du remaniement osseux et un accroissement de la masse osseuse proportionnels à la dose, à la fois dans l'os spongieux et dans l'os compact. Les augmentations de la masse osseuse étaient en corrélation avec l'accroissement de la résistance du rachis et, à la dose la plus élevée, ces variations ont été significatives par rapport aux valeurs observées chez les témoins. Chez les rates traitées avec l'alendronate, l'os était normal sur le plan histologique, la vitesse de minéralisation était aussi normale et aucun signe d'ostéomalacie n'a été décelé.

Dans une étude sur la prévention de la perte osseuse consécutive à un déficit œstrogénique, des rates de 4 mois ont subi une ovariectomie. Le jour suivant, un traitement au moyen de l'alendronate a été amorcé à des doses de 0,1 ou de 0,5 mg/kg/jour par gavage pour une durée de un an. Le traitement avec l'alendronate à raison de 0,5 mg/kg/jour a prévenu la perte osseuse liée à l'ovariectomie ainsi que la baisse de la résistance osseuse observée chez les rates témoins on traitées soumises à l'ovariectomie. Le traitement avec l'alendronate a aussi maintenu les valeurs des paramètres histomorphométriques dans la plage des valeurs observées chez les rates témoins non traitées qui n'avaient pas été soumises à l'ovariectomie.

Des résultats similaires, notamment une augmentation de la masse et de la résistance osseuses, ainsi que la formation d'un tissu osseux normal, ont été obtenus chez des rats normaux en croissance, tant mâles que femelles, qui avaient reçu depuis l'âge de 6 semaines de l'alendronate à des doses allant jusqu'à 3,75 mg/kg/jour pour une période de deux ans.

Les effets de l'alendronate sur la capacité de résorption de l'os ont aussi été étudiés au moyen d'un modèle d'ostéofomation rapide consécutive à des lésions infligées à la moelle osseuse chez le rat. L'os formé durant un traitement quotidien avec l'alendronate administré à la dose de 1 µg/kg par voie sous-cutanée (l'équivalent d'une dose orale ¹ de 7,1 mg/jour chez l'humain) a été entièrement résorbé à un rythme identique à celui observé dans le groupe témoin. L'os formé sous l'action de l'alendronate administré à la dose de 2 µg/kg/jour par voie sous-cutanée a subi une résorption complète dans les 24 jours qui ont suivi l'arrêt du traitement, en comparaison de 14 jours dans le groupe témoin. L'os formé aux doses de 8 et de 40 µg/kg/jour par voie sous-cutanée a aussi été résorbé, quoique à un rythme plus lent, ce qui indique que même à des doses équivalentes à une dose orale¹ de 285 mg/jour chez l'humain, le traitement avec l'alendronate

¹ Chez 1 personne de 50 kg

n'entraîne pas une inhibition complète de la résorption osseuse.

Dans une étude de trois ans où des chiens adultes normaux ont reçu de l'alendronate à des doses orales pouvant atteindre 1 mg/kg/jour (l'équivalent d'une dose orale¹ de 50 mg/jour chez l'humain), aucune fracture spontanée ni aucun signe d'ostéomalacie n'ont été constatés. Certaines observations ressortent d'une analyse histomorphométrique des variables statiques et dynamiques du remaniement osseux dans la colonne lombaire : (1) aucun effet sur les masses trabéculaire et corticale ni sur l'architecture de l'os spongieux; (2) une légère diminution escomptée de la vitesse du renouvellement osseux; (3) aucun effet sur la maturation du tissu ostéoïde, laquelle permet de mesurer l'intervalle entre l'apposition et la minéralisation de la nouvelle matrice osseuse. Une évaluation biomécanique n'a montré aucun effet délétère sur la résistance osseuse. La quantité d'alendronate présente dans l'os après un traitement de trois ans à des doses orales¹ équivalant à 50 mg/jour chez l'humain a été négligeable (12 ppm) par rapport au contenu minéral osseux total.

Un traitement avec l'alendronate administré par voie orale à des chiens à la dose de 2 mg/kg/jour (l'équivalent d'une dose orale¹ de 100 mg/jour chez l'humain) durant 9 semaines avant une fracture expérimentale ou 16 semaines après, ou les deux, n'a pas eu d'effets néfastes sur la guérison des fractures. Cependant, un retard a été observé dans la formation du cal osseux.

Des études pharmacologiques additionnelles évaluant les effets de l'alendronate sur les différents systèmes n'ont mis en évidence aucune modification importante au niveau des fonctions cardiovasculaire, rénale, gastrique et respiratoire chez le chien ni au niveau du système nerveux central chez la souris.

Quatre heures après l'administration intraveineuse à des souris d'alendronate marqué au [³H], la fixation de l'alendronate radioactif sur les surfaces occupées par les ostéoclastes a été environ 10 fois plus élevée que sa fixation sur les surfaces occupées par les ostéoblastes, et ce, pour une gamme étendue de doses, ce qui met en évidence l'affinité de l'alendronate pour les surfaces de résorption.

L'activité inhibitrice de l'alendronate sur la résorption et la minéralisation de l'os a été comparée à celle de l'étidronate dans l'épreuve de Schenk, reposant sur l'examen histologique des épiphyses de rats en croissance. Dans cet essai, la dose d'alendronate la plus faible qui a altéré la minéralisation de l'os a été 6 000 fois plus grande que la dose inhibant l'ostéorésorption, ce qui semble témoigner de la marge d'innocuité de l'alendronate en ce qui concerne l'ostéomalacie d'origine médicamenteuse. On ne connaît pas la portée de ces résultats chez l'humain.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La DL₅₀ orale de l'alendronate mesurée chez des rats et des souris femelles a été de 552 mg/kg (3 256 mg/m²) et de 966 mg/kg (2 898 mg/m²), respectivement (l'équivalent de doses orale¹ de 27 600 et de 48 300 mg chez l'humain). Chez les mâles, ces valeurs ont été légèrement plus élevées, soit 626 mg/kg et 1 280 mg/kg, respectivement. Aucun décès n'a été observé chez des chiens ayant reçu des doses orales allant jusqu'à 200 mg/kg (4 000 mg/m²) [l'équivalent d'une dose orale¹ de 10 000 mg chez l'humain].

Toxicité chronique

L'évaluation de la toxicité de l'alendronate dans une série d'études portant sur l'administration de doses multiples pendant une période allant jusqu'à un an chez des rats et jusqu'à trois ans chez des chiens a mis en évidence le maintien d'os spongieux primaire dans les zones de formation endochondrale, une réduction soutenue de l'activité de la phosphatase alcaline et une réduction transitoire des concentrations sériques de calcium et de phosphore. Ces effets sont liés à l'activité pharmacologique escomptée de l'alendronate. La dose nécessaire pour provoquer une néphrotoxicité chez l'espèce la plus sensible à cet égard, soit le chien, correspondait à une dose* d'au moins 100 mg chez l'humain. Cet effet s'est aussi manifesté chez le rat à des doses plus élevées. Une toxicité gastro-intestinale a été observée uniquement chez les rongeurs; elle semble attribuable à l'effet direct du médicament sur la muqueuse et n'a été notée qu'à des doses supérieures à 2,5 mg/kg/jour.

Carcinogénèse

Aucun indice de la présence d'effets cancérogènes n'a été observé lors d'une étude de 105 semaines menée chez des rats qui avaient reçu par voie orale des doses allant jusqu'à 3,75 mg/kg/jour et lors d'une autre étude de 92 semaines menée chez des souris qui avaient reçu par voie orale des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour.

On a observé une augmentation ($p = 0,003$) de la fréquence des adénomes de la glande de Harder (une glande rétroorbitaire inexistante chez l'humain) chez les souris femelles qui avaient reçu des doses élevées d'alendronate lors d'une étude de 92 semaines évaluant le pouvoir cancérogène du médicament à des doses de 1, 3 et 10 mg/kg/jour (mâles) et de 1, 2 et 5 mg/kg/jour (femelles). Ces doses représentent, d'après la surface corporelle exprimée en mg/m², 0,5 à 4 fois la dose de 10 mg chez l'humain.

On a observé une augmentation ($p = 0,003$) de la fréquence des adénomes des cellules parafolliculaires (thyroïde) chez les rats mâles qui avaient reçu des doses élevées d'alendronate lors d'une étude de 2 ans évaluant le pouvoir cancérogène du médicament à des doses de 1 et de 3,75 mg/kg. Ces doses représentent, d'après la surface corporelle, 1 à 3 fois la dose de 10 mg chez l'humain.

¹ Chez 1 personne de 50 kg

Mutagenèse

L'alendronate n'a pas exercé de toxicité lors d'une épreuve de mutagenèse bactérienne *in vitro* avec ou sans activation métabolique. De même, on n'a observé aucun effet mutagène lors des tests suivants : épreuve de mutagenèse *in vitro* sur des cellules de mammifères, épreuve par élution alcaline *in vitro* sur des hépatocytes de rats et recherche d'aberrations chromosomiques *in vivo* chez des souris ayant reçu des doses d'alendronate par voie intraveineuse pouvant atteindre 25 mg/kg/jour (75 mg/m²). Toutefois, la recherche d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur des cellules d'ovaires de hamsters chinois mises en contact avec des concentrations d'alendronate ≥ 5 mM s'est révélée légèrement positive en présence de signes de cytotoxicité. Ces résultats sont toutefois sans conséquence chez l'humain puisque des concentrations similaires ne peuvent être atteintes *in vivo* aux doses thérapeutiques. En outre, les résultats nettement négatifs obtenus dans quatre des cinq études de génotoxicité, notamment les études les mieux corrélées au pouvoir cancérigène chez l'humain (la recherche d'aberrations chromosomiques *in vivo* et l'épreuve de mutagenèse bactérienne), et les résultats négatifs obtenus dans les études de carcinogénèse menées chez des rats et des souris, permettent de conclure que l'alendronate ne présente pas de risque de génotoxicité ni d'effets cancérigènes chez l'humain.

Reproduction

L'alendronate n'a pas eu d'effet sur la fécondité ni sur le pouvoir de reproduction (des mâles et des femelles) chez des rats qui avaient reçu par voie orale des doses pouvant atteindre 5 mg/kg/jour. Le seul effet lié à l'administration du médicament qui a été observé au cours de ces études a été la présence de troubles à la parturition, qui sont directement liés à l'hypocalcémie d'origine médicamenteuse. Cet effet peut être évité chez le rat par l'administration de suppléments calciques. Enfin, il a été établi que la dose sans effet est de 1,25 mg/kg/jour.

Développement

Aucun effet défavorable n'a été mis en évidence au cours d'études sur la toxicité pendant la phase de développement et ce, à des doses allant jusqu'à 25 mg/kg/jour chez le rat et jusqu'à 35 mg/kg/jour chez le lapin.

RÉFÉRENCES

1. Balena R, Toolan BC, Shea M, Markatos A, Myers ER, Lee SC, Opas EE, Seedor JG, Klein H, Frankenfield D, Quartuccio H, Fioravanti C, Clair J, Brown E, Hayes WC, Rodan GA. The effects of 2-year treatment with the aminobisphosphonate alendronate on bone metabolism. Bone histomorphometry, and bone strength in ovariectomized nonhuman primates. *J Clin Invest* 1993;92:2577-86.
2. Black DM, Reiss TF, Nevitt MC, Cauley J, Karpf D, Cummings SR. Design of the fracture intervention trial. *Osteoporosis Int* 1993;Suppl. 3:S29-39.
3. Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD, Peeverly CA, Kher U, Santora AC. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med* 1996;101:488-501.
4. Yamamoto M, Markatos A, Seedor JG, Masarachia P, Gentile M, Rodan GA, Balena R. The effects of the aminobisphosphonate alendronate on thyroid hormone-induced osteopenia in rats. *Calcif Tissue Int* 1993;53:278-82.
5. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-41.
6. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barret-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ. Effects of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. *JAMA* 1998;280(24):2077-82.
7. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P, Vandormael K, Lombardi A. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343:604-10.
8. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, Felsenberg D, Recker RR, Tonino RP, Roux C, Pinchera A, Foldes AJ, Greenspan SL, Levine MA, Emkey R, Santora II AC, Kaur A, Thompson DE, Yates J, Orloff JJ. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging Clin Exp Res* 2000;12(1):1-12.
9. Selby PL, Davies M, Adams JE. Do men and women fracture bones at similar bone densities: *Osteoporosis Int* 2000; 11:153-7.
10. Monographie de produit : FOSAMAX[®] (Merck Frosst Canada Ltd), date de révision : 10 septembre, 2010, numéro de contrôle : 139605.

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **phl-ALENDRONATE**

Comprimés d'acide alendronique 70 mg, USP

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de phl-ALENDRONATE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de la phl-ALENDRONATE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire attentivement ce dépliant avant de commencer à prendre phl-ALENDRONATE une fois par semaine et à chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

phl-ALENDRONATE est le nom commercial de Pharmascience inc pour la substance appelée alendronate monosodique. Ce médicament ne peut s'obtenir **que sur ordonnance** du médecin. L'alendronate monosodique appartient à une classe de médicaments non hormonaux appelés bisphosphonates.

Votre médecin vous a prescrit phl-ALENDRONATE parce que vous souffrez d'une maladie appelée ostéoporose. phl-ALENDRONATE aide également à reconstruire le tissu osseux, ce qui contribue à prévenir la survenue de fractures.

Les effets de ce médicament :

Comment peut-on traiter ou prévenir l'ostéoporose?

Le tissu osseux subit un processus normal de reconstruction qui a lieu en permanence dans l'ensemble du squelette. Tout d'abord, l'os ancien est éliminé (résorbé), puis de l'os nouveau est déposé (formé) sur la surface osseuse. C'est l'équilibre entre les processus de résorption et de formation qui conserve vos os sains et solides.

Qu'est-ce que l'ostéoporose et pourquoi faut-il traiter ou prévenir cette maladie?

L'ostéoporose consiste en un amincissement et un affaiblissement des os. C'est une maladie qui survient fréquemment chez la femme après la ménopause, quoiqu'elle puisse également survenir chez l'homme. L'ostéoporose survient généralement chez la femme plusieurs années après la ménopause, laquelle se manifeste lorsque les ovaires arrêtent de produire des œstrogènes, des hormones sexuelles femelles, ou lorsqu'ils sont enlevés, par exemple lors d'une hystérectomie (ablation de l'utérus). Plus la ménopause survient tôt, plus le risque d'ostéoporose est grand. L'ostéoporose peut également survenir chez les hommes pour différentes raisons, notamment à cause de l'âge ou d'un faible taux de testostérone, une hormone sexuelle mâle. Chez l'homme et chez la femme, l'ostéoporose peut aussi être provoquée par certains médicaments appelés corticostéroïdes. Dans tous les cas, l'os est résorbé à un rythme plus rapide qu'il n'est formé, de sorte qu'il se produit une perte osseuse

qui affaiblit les os. Ainsi, pour préserver la santé du squelette, il importe de maintenir la masse osseuse et d'empêcher que la perte osseuse se poursuive. Au début, l'ostéoporose ne cause habituellement pas de symptômes. Toutefois, si cette maladie n'est pas traitée, elle peut finir par provoquer des fractures (cassures des os). Bien que les fractures soient habituellement douloureuses, les fractures de la colonne vertébrale peuvent passer inaperçues jusqu'à ce qu'elles entraînent une diminution de la taille (grandeur). Les fractures peuvent survenir au cours des activités quotidiennes normales, par exemple quand vous soulevez des objets, ou à la suite de blessures mineures qui, en général, ne provoquent pas de fractures de l'os normal. Les fractures surviennent habituellement à la hanche, à la colonne vertébrale ou au poignet et peuvent entraîner non seulement de la douleur, mais aussi des déformations et une invalidité considérables (tels un dos voûté résultant d'une incurvation de la colonne vertébrale et une perte de mobilité).

Comment peut-on traiter ou prévenir l'ostéoporose?

Votre médecin vous a prescrit phl-ALENDRONATE pour traiter votre ostéoporose ou pour éviter que vous ne soyez un jour atteint de cette maladie. phl-ALENDRONATE permet non seulement de prévenir la perte osseuse, mais il contribue aussi à remplacer le tissu osseux qui a pu être détruit et à diminuer le risque de fracture. Ainsi, phl-ALENDRONATE prévient ou renverse la progression de l'ostéoporose.

Votre médecin vous conseillera peut-être aussi d'apporter certaines modifications à votre mode de vie :

Arrêter de fumer. Le tabagisme semble accélérer le rythme de la perte osseuse et, par conséquent, pourrait augmenter le risque de fracture.

Faire de l'exercice. Les os, tout comme les muscles, ont besoin d'exercice pour demeurer sains et solides. Consultez votre médecin avant de commencer tout programme d'exercice physique.

Avoir une alimentation équilibrée. Votre médecin vous recommandera peut-être de modifier votre alimentation ou de prendre des suppléments diététiques.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas phl-ALENDRONATE si l'un des énoncés suivants vous concerne :

- Vous souffrez de troubles de l'œsophage (le tube qui relie la bouche à l'estomac).
- Vous êtes dans l'incapacité de rester debout ou assis, le dos droit, durant au moins 30 minutes.
- Vous êtes allergique à l'un des composants du médicament.
- Votre taux de calcium dans le sang est faible.
- Vous souffrez d'une maladie rénale GRAVE. Si vous avez des doutes à ce sujet, parlez-en à votre médecin.

L'ingrédient médicamenteux est :

L'alendronate monosodique.

Les ingrédients non médicinaux sont :

phl-ALENDRONATE: amidon, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, mannitol et du stéarate de magnésium.

Les formes posologiques sont:

phl-ALENDRONATE : comprimé à 70 mg, blanc, non pelliculé et ovale.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant de prendre phl-ALENDRONATE, avisez votre médecin ou votre pharmacien:

- Si vous avez un cancer ou une maladie des gencives, si votre hygiène buccale n'est pas adéquate ou si vous êtes diabétique. Si vous recevez une chimiothérapie ou une radiothérapie ou si vous prenez des corticostéroïdes ou des immunosuppresseurs. Si vous fumez ou avez déjà fumé ou si vous consommez beaucoup d'alcool. Dans ces cas, vous devriez envisager de subir un examen dentaire avant de commencer votre traitement avec phl-ALENDRONATE.
- De tout problème médical passé ou présent, notamment s'il s'agit d'une maladie rénale.
- De tout problème dentaire passé ou présent.
- Des allergies dont vous souffrez.
- Si vous avez de la difficulté à avaler ou si vous êtes atteint de troubles digestifs.

Vous devez toujours informer votre médecin de tous les médicaments que vous prenez ou que vous projetez de prendre, y compris ceux que vous vous procurez sans ordonnance.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Ne prenez pas phl-ALENDRONATE si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Utilisation chez les enfants

phl-ALENDRONATE n'est pas indiqué chez les personnes de moins de 18 ans.

Utilisation chez les personnes âgées

phl-ALENDRONATE est aussi efficace et aussi bien toléré par les personnes de plus de 65 ans que par celles de moins de 65 ans.

Peut-on conduire une automobile ou faire fonctionner une machine pendant un traitement avec phl-ALENDRONATE?

Certains effets secondaires qui ont été rapportés avec l'alendronate monosodique peuvent affecter votre capacité à conduire une automobile ou à faire fonctionner une machine. La réponse au traitement avec phl-ALENDRONATE peut varier d'une personne à l'autre (voir EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les suppléments de calcium, les antiacides et les autres médicaments administrés par voie orale influent sur l'absorption de phl-ALENDRONATE s'ils sont pris en même temps que ce dernier. Par conséquent, vous devez attendre au moins une demi-heure après la

prise de phl-ALENDRONATE avant de prendre un autre médicament par voie orale.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle

Comment dois-je prendre phl-ALENDRONATE une fois par semaine?

Ce sont les choses importantes que vous devez faire pour aider à s'assurer que vous bénéficiez de phl-ALENDRONATE:

1. **Choisissez le jour de la semaine qui correspond le mieux à votre horaire. Chaque semaine, prenez une dose de phl-ALENDRONATE le jour de votre choix**
2. **Après le lever et avant de prendre tout aliment liquide ou solide ou tout autre médicament, avalez un comprimé phl-ALENDRONATE avec un grand verre (200 à 250 mL) d'eau ordinaire uniquement.**

Ne prenez pas phl-ALENDRONATE avec:

- de l'eau minérale
- du café ou du thé
- du jus

Bien que les effets de « l'eau dure » sur l'absorption de phl-ALENDRONATE n'aient pas été évalués, l'eau dure peut diminuer l'absorption de ce médicament en raison de sa teneur élevée en minéraux. Si l'eau que vous consommez habituellement est classée comme une eau dure, vous devriez envisager de prendre le médicament avec de l'eau distillée (et non avec de l'eau minérale).

Vous ne devez pas sucer ni croquer les comprimés phl-ALENDRONATE.

3. **Après avoir avalé le comprimé phl-ALENDRONATE ne vous allongez pas vous pouvez marcher ou demeurer debout ou assis, le dos droit durant au moins 30 minutes et vous ne devez pas non plus vous allonger jusqu'à ce que vous avez pris le premier repas de la journée.**
4. **Ne prenez pas phl-ALENDRONATE au coucher ni avant le lever.**
Ces mesures permettent au médicament d'atteindre l'estomac plus rapidement et diminuent le risque d'irritation de l'œsophage (le tube qui relie la bouche à l'estomac).
5. **Après avoir avalé le comprimé phl-ALENDRONATE, attendez au moins 30 minutes avant de prendre tout aliment solide ou liquide, ou tout autre médicament, y compris des antiacides, des suppléments de calcium et des vitamines. phl-ALENDRONATE est efficace seulement si vous le prenez l'estomac vide.**
6. **Si vous commencez à avoir de la difficulté à avaler, des douleurs lorsque vous avalez ou des douleurs à la poitrine, ou si des brûlures d'estomac apparaissent ou s'aggravent,**

cessez immédiatement de prendre phl-ALENDRONATE et communiquez avec votre médecin.

7. Si vous oubliez une dose, prenez-la le matin au lever, après vous être rendu compte de votre oubli. *Ne prenez jamais deux doses le même jour.* Poursuivez le schéma posologique établi, qui est de une dose une fois par semaine, et prenez la dose suivante au jour normalement prévu.
8. Il est important de continuer à prendre phl-ALENDRONATE durant toute la période prescrite par votre médecin. phl-ALENDRONATE n'est efficace dans le traitement de l'ostéoporose ou la prévention de cette maladie que si vous le prenez de façon continue.

Le calcium et la vitamine D jouent également un rôle important dans la solidité des os. Votre médecin peut vous demander de prendre du calcium et de la vitamine D lors de votre traitement avec phl-ALENDRONATE.

Pourquoi est-il important de prendre phl-ALENDRONATE de façon continue?

Il est important de suivre le traitement à long terme pour prévenir la perte osseuse et pour aider à remplacer le tissu osseux qui aurait pu être détruit. Par conséquent, il est important de suivre rigoureusement les directives de votre médecin qui vous recommandera de prendre phl-ALENDRONATE tel qu'il a été prescrit, sans omettre de doses ni modifier la posologie. Il importe aussi d'effectuer les changements recommandés par votre médecin concernant votre mode de vie et de maintenir ces nouvelles habitudes.

Surdosage:

Si vous prenez trop de comprimés, buvez un grand verre de lait et communiquez immédiatement avec votre médecin. Ne provoquez pas de vomissements et ne vous allongez pas.

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée:

Si vous oubliez une dose, prenez-la le matin au lever, après vous être rendu compte de votre oubli. *Ne prenez jamais deux doses le même jour.* Poursuivez le schéma posologique établi, qui est de une dose une fois par semaine, et prenez la dose suivante au jour normalement prévu.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

La plupart des patients ne présentent pas d'effets secondaires avec la prise de phl-ALENDRONATE cependant, comme tout autre médicament, phl-ALENDRONATE peut provoquer des réactions inattendues ou indésirables. Les effets secondaires dus à phl-ALENDRONATE ont été habituellement légers. Certaines personnes peuvent toutefois présenter des troubles digestifs, tels des nausées, des vomissements ou des selles noirâtres ou contenant du sang. Certains de ces troubles peuvent être graves, notamment s'il s'agit d'une irritation ou d'une ulcération de l'œsophage (le tube qui relie

la bouche à l'estomac), lesquelles peuvent causer des douleurs à la poitrine, des brûlures d'estomac, ou encore une difficulté à avaler ou des douleurs lorsque vous avalez. Ces réactions risquent davantage de survenir si vous ne prenez pas un grand verre d'eau avec phl-ALENDRONATE, ou encore si vous vous allongez dans les 30 minutes qui suivent la prise du médicament ou avant d'avoir pris le premier repas de la journée. Les réactions au niveau de l'œsophage peuvent s'aggraver si vous continuez de prendre phl-ALENDRONATE malgré l'apparition de symptômes évoquant une irritation de l'œsophage.

Certains patients peuvent éprouver des douleurs aux os, aux muscles ou aux articulations. Ces douleurs sont rarement intenses. Les patients qui ressentent des douleurs intenses aux os, aux muscles et/ou aux articulations devraient communiquer avec leur médecin. La plupart des patients ont été soulagés de leur douleur après l'arrêt du traitement. Les patients peuvent également présenter, quoique rarement, une enflure aux articulations ou une enflure des mains ou des jambes. On a rapporté des symptômes ressemblant à ceux de la grippe (accompagnés de fièvre dans de rares cas), généralement au début du traitement. En de rares occasions, les patients traités avec phl-ALENDRONATE peuvent présenter des démangeaisons ou une douleur oculaire, ou encore une éruption cutanée qui peut être aggravée par la lumière du soleil. On a rapporté une perte de cheveux. Des réactions cutanées graves peuvent survenir, quoiqu'elles soient rares. Des réactions allergiques, telles de l'urticaire ou, plus rarement, une enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, lesquelles peuvent causer une difficulté à respirer ou à avaler, peuvent également être observées. Certains patients peuvent présenter des étourdissements, des vertiges (sensation de rotation) ou une altération du goût. Des symptômes d'hypocalcémie (faible taux de calcium) peuvent également se manifester dans de rares cas (par exemple, engourdissements ou picotements autour de la bouche ou dans les mains ou les pieds, spasmes musculaires au niveau du visage, des mains ou des pieds). Des ulcères gastriques ou autres ulcères gastroduodénaux, parfois graves, sont survenus, quoique rarement. Des ulcères buccaux ont été notés chez des patients qui avaient croqué les comprimés ou les avaient laissés se dissoudre dans la bouche.

Dans de rares cas, les patients ont présenté des troubles au niveau des mâchoires associés à un retard de guérison ou à une infection, généralement survenus à la suite de l'extraction d'une dent.

Quelques rares cas de fractures touchant une partie spécifique du fémur (os de la cuisse) ont été rapportés. Si vous sentez une douleur nouvelle ou inhabituelle dans la hanche ou la cuisse, communiquez avec votre médecin.

Avertissez votre médecin chaque fois que vous souffrez d'un problème médical qui pourrait être lié à la prise de phl-ALENDRONATE, même si ce dernier n'a pas été mentionné ci-dessus.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Des réactions allergiques, telles : - urticaire - enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge - difficulté à respirer ou à avaler			✓
	Douleurs aux os, aux articulations ou aux muscles		✓	
	Douleur nouvelle ou inhabituelle dans la hanche ou la cuisse		✓	
Peu fréquent	Troubles digestifs causant: - douleurs à la poitrine - brûlures d'estomac - difficulté à avaler ou des douleurs lorsque vous avalez - selles noirâtres ou contenant du sang			✓
Peu fréquent	Ulcères de l'œsophage, de l'estomac, ou tout autre ulcère gastroduodénal			✓
	Troubles au niveau des mâchoires associés à un retard de guérison ou à une infection, survenant souvent à la suite de l'extraction d'une dent			✓
	Douleur oculaire grave			✓
	Réactions cutanées graves			✓
	Symptômes d'hypocalcémie : - engourdissements ou picotements autour de la bouche ou dans les mains ou les pieds - spasmes musculaires au niveau du visage, des mains ou des pieds			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de phl-ALENDRONATE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez à la température ambiante (15°C à 30°C).

Ne prenez pas ce médicament après le mois et l'année indiqués à la suite de l'inscription EXP (date limite d'utilisation) sur l'emballage.

Gardez phl-ALENDRONATE et tout autre médicament hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au: Programme Canada Vigilance Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Que peut-on faire pour obtenir plus d'information concernant phl-ALENDRONATE et l'ostéoporose?

Vous pouvez demander plus d'information à votre médecin ou à votre pharmacien qui vous communiqueront des renseignements plus complets sur phl-ALENDRONATE et l'ostéoporose.

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Pharmel Inc., au 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par

Pharmel Inc.
Montréal Québec
H4P 2T4

Dernière révision : 16 octobre 2012.