

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr MYLAN-ALENDRONATE

Comprimés d'alendronate monosodique

10 mg et 70 mg

Acide alendronique (sous forme d'alendronate monosodique trihydraté)

Normes du fabricant

Régulateur du métabolisme osseux

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de révision : 7 septembre 2017

N° de contrôle de la soumission : 207187

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE.....	17
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE	22
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
ÉTUDES CLINIQUES	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	35
TOXICOLOGIE	38
RÉFÉRENCES	41
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	43

Pr MYLAN-ALENDRONATE

Comprimés d'alendronate monosodique

10 mg et 70 mg

Acide alendronique (sous forme d'alendronate monosodique trihydraté)

Normes du fabricant

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / teneur	Tous les ingrédients non-médicinaux
Orale	Comprimés / 10 mg et 70 mg	Croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et povidone.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

- Traitement de l'ostéoporose postménopausique.
 - Dans le traitement de l'ostéoporose, MYLAN-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.
- Le traitement et la prévention de l'ostéoporose glucocorticoïde-induite dans les femmes postménopausiques ne recevant pas d'œstrogène.

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

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

Enfants (< 18 ans) :

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

Limites d'utilisation importantes : La durée optimale du traitement n'a pas été déterminée. Il faut réévaluer périodiquement la nécessité de poursuivre le traitement (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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 MYLAN-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 MYLAN-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 MYLAN-ALENDRONATE et consulter leur médecin.

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

Ostéonécrose

Une ostéonécrose de la mâchoire a été rapportée chez des patients 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 et d'autres maladies. La majorité des cas rapportés étaient associés à des interventions dentaires, telle l'extraction d'une dent. Plusieurs d'entre eux 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. Les facteurs de risque connus pour l'ostéonécrose de la mâchoire incluent un diagnostic de cancer, certaines thérapies concomitantes (par exemple, chimiothérapie, radiothérapie, corticostéroïdes, inhibiteurs de l'angiogenèse, immunosuppresseurs), une piètre hygiène buccale, certains troubles comorbides (par exemple, périodontie et/ou d'autres maladies bucco-dentaires, anémie, coagulopathie, infection, diabète sucré), tabagisme, et forte consommation d'alcool.

Les patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire devraient être soumis à une antibiothérapie adéquate et (ou) subir une chirurgie buccale et l'arrêt du traitement par les bisphosphonates devrait être envisagé en fonction des risques et bienfaits pour chaque individu. La chirurgie dentaire peut aggraver l'affection. En ce qui concerne les patients devant subir une intervention dentaire (par exemple, extraction d'une dent, implants dentaires), on ne possède aucune donnée définitive permettant d'établir avec certitude si l'arrêt du traitement par les bisphosphonates réduit le risque de développer une ostéonécrose de la mâchoire (OJN).

Une ostéonécrose du conduit auditif externe (cholestéatome) a été rapportée chez des patients qui recevaient alendronate monosodique.

Le jugement clinique du médecin traitant et (ou) du chirurgien buccal devrait guider la prise en charge, y compris le traitement par les bisphosphonates, de chaque patient en fonction des bienfaits du médicament pour l'individu par rapport à l'évaluation des risques.

Les éléments qui suivent doivent être pris en compte dans l'évaluation du risque d'ostéonécrose de la mâchoire chez un patient :

- La puissance du produit médicinal qui inhibe la résorption osseuse (les agents très puissants sont associés à un risque plus élevé).
- La voie d'administration (l'administration parentérale est associée à un risque plus élevé).
- La dose cumulative du traitement agissant sur la résorption osseuse.
- Les affections concomitantes (p. ex., anémie, coagulopathies) et le tabagisme.
- La présence d'une maladie parodontale, d'une prothèse dentaire mal ajustée ou d'antécédents d'affection dentaire.

Appareil musculosquelettique

Les données de post commercialisation 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. MYLAN-ALENDRONATE 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 portant sur l'alendronate monosodique, le pourcentage de patients présentant ces symptômes était similaire dans le groupe de traitement et le groupe placebo.

On a signalé des fractures fémorales sous-trochantériennes et proximales à faible impact chez certains des patients traités par l'alendronate pour une période prolongée (dans la majorité des cas rapportés, les fractures sont survenues entre 18 mois et 10 ans après le début du traitement). Certaines d'entre elles étaient des fractures de fatigue (dont certaines ont été rapportées comme étant des fractures d'insuffisance) se produisant en l'absence de trauma apparent. Quelques patients ont éprouvé une douleur prodromique dans la région affectée, souvent associée à des signes radiologiques de fracture de fatigue, des semaines, voire des mois, avant qu'une fracture complète ne survienne. Environ un tiers de ces fractures étaient bilatérales ; donc le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients ayant présenté une fracture de fatigue du fémur. Une mauvaise consolidation de ces fractures a également été rapportée. Des patients chez qui l'on soupçonne des fractures de fatigue devraient être évalués, y compris l'évaluation des causes et facteurs de risque des fractures de fatigue (par exemple, carence en vitamine D, malabsorption, emploi de glucocorticoïdes, arthrite ou fractures des membres inférieurs, antécédents de fracture de fatigue, exercice extrême ou accru, diabète sucré, abus chronique d'alcool), et recevoir les soins orthopédiques appropriés. L'interruption du traitement par l'alendronate devrait être envisagée chez les patients présentant des fractures de fatigue en fonction d'une évaluation des bienfaits par rapport aux risques.

Système endocrinien et métabolisme

Si le patient présente une hypocalcémie, il faut corriger celle-ci avant d'instaurer un traitement au moyen de MYLAN-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 MYLAN-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 MYLAN-ALENDRONATE et rechercher les facteurs prédisposant à ce trouble.

Comme MYLAN-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, MYLAN-ALENDRONATE 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 de l'alendronate monosodique. 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 de MYLAN-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 de l'alendronate monosodique et pour ceux qui n'avalent pas le médicament avec la quantité d'eau recommandée ou qui continuent à prendre de l'alendronate monosodique 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 MYLAN-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.

Troubles ophtalmiques

Des symptômes oculaires, y compris conjonctivite, uvéite, épisclérite et sclérite, ont été signalés lors du traitement avec l'alendronate. Les patients présentant des symptômes oculaires autres qu'une conjonctivite non compliquée doivent être orientés vers un ophtalmologiste pour une évaluation. En présence de symptômes oculaires inflammatoires, le traitement pourrait être interrompu.

Populations particulières

Femmes enceintes :

MYLAN-ALENDRONATE n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes et ne devrait donc pas leur être administré.

Femmes qui allaitent :

MYLAN-ALENDRONATE n'a pas été évalué chez les femmes qui allaitent et, par conséquent, ne devrait pas leur être administré.

Enfants (< 18 ans) :

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

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

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 tests 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 au médicament 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 monosodique 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 par l'alendronate monosodique 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 possiblement, probablement ou certainement reliés au médicament, qui sont survenus à une fréquence ≥ 1 % chez les patientes traitées par l'alendronate monosodique à raison de 10 mg/jour et chez celles qui ont reçu un placebo.

Effets indésirables reliés au médicament*		
rapportés chez ≥ 1 % des patientes		
dans des études ayant porté sur le traitement de l'ostéoporose		
	Alendronate monosodique	Placebo
	10 mg/jour	
	%	%
	(n = 196)	(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 œsophagien	1,5	0,0
Vomissements	1,0	1,5
Dysphagie	1,0	0,0
Distension abdominale	1,0	0,8
Gastrite	0,5	1,3
Appareil locomoteur		
Douleurs musculosquelettiques (os, muscles, 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 possiblement, probablement ou certainement reliés au médicament.

Une patiente traitée par l'alendronate monosodique 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 monosodique 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 monosodique 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 observés chez les patientes traitées par l'alendronate monosodique 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 3236 patientes traitées par l'alendronate monosodique à raison de 10 mg par jour durant une ou deux autres années, et de 10,1 % chez les 3223 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 par l'alendronate monosodique, 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 monosodique a été administré à la dose de 10 mg par jour.

Le profil d'innocuité et de tolérance global de l'alendronate monosodique à raison de 70 mg une fois par semaine s'est révélé semblable à celui de l'alendronate monosodique 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 possiblement, probablement ou certainement reliés au médicament, qui sont survenus à une fréquence ≥ 1 % chez les patientes traitées par l'alendronate monosodique à raison de 70 mg par semaine et chez celles qui ont reçu de l'alendronate monosodique à raison de 10 mg par jour.

Effets indésirables reliés au médicament*		
rapportés chez ≥ 1 % des patientes		
dans des études ayant porté sur le traitement de l'ostéoporose		
	Alendronate monosodique 70 mg 1 fois/semaine % (n = 519)	Alendronate monosodique 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
Distension abdominale	1,0	1,4
Constipation	0,8	1,6
Flatulence	0,4	1,6
Gastrite	0,2	1,1
Ulcère gastrique	0,0	1,1

Appareil locomoteur

Douleurs musculosquelettiques (os, muscles, articulations)	2,9	3,2
Crampes musculaires	0,2	1,1

* Considérés par les investigateurs comme possiblement, 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 alendronate monosodique à prise quotidienne de 10 mg [n = 146] et une étude de un an sur le comprimé alendronate monosodique à prise hebdomadaire de 70 mg [n = 109]), le profil d'innocuité de l'alendronate monosodique 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 alendronate monosodique à prise quotidienne de 10 mg comparativement à 10,5 % avec le placebo et de 6,4 % avec le comprimé alendronate monosodique à prise hebdomadaire de 70 mg 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 alendronate monosodique 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 monosodique 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 monosodique 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.

Traitement et prévention d'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes :

Dans le cadre de deux études cliniques multicentriques de un an, contrôlées par placebo et menées à double insu auprès de patients recevant des corticostéroïdes, le profil d'innocuité et de tolérance global d'alendronate monosodique administré à la dose de 10 mg par jour a été généralement semblable à celui observé avec le placebo. Les effets indésirables signalés par les investigateurs comme étant possiblement, probablement ou certainement reliés au médicament

chez au moins 1 % des patients traités par l'alendronate monosodique, à raison de 10 mg/jour, ou par placebo sont présentés dans le tableau suivant :

Effets indésirables attribuables au médicament*
signalés chez ≥ 1 % des patients
Traitement et prévention d'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes

	Alendronate monosodique 10 mg/jour % (n=157)	Placebo % (n=159)
Gastro-intestinal		
douleur abdominale	3,2	0,0
réurgitation acide	2,5	1,3
constipation	1,3	0,0
méléna	1,3	0,0
nausée	0,6	0,6
diarrhée	0,0	1,3
Système nerveux /fonctions psychiques		
mal de tête	0,6	1,3

* Considérés par les investigateurs comme possiblement, probablement, ou certainement reliés au médicament.

Le profil global d'innocuité et de tolérabilité chez les patients atteints d'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes qui ont poursuivi le traitement pour la deuxième année des études était compatible avec le profil observé pendant la première année.

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

Peau : éruption cutanée et érythème

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 de l'alendronate monosodique, 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 ≤ 2,0 mg P⁺/dL (0,65 mM) pour le phosphore a été similaire dans les deux groupes.

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. Ces anomalies n'ont pas été accompagnées de signes de toxicité importants sur le plan clinique.

⁺ P : Phosphore élémentaire

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

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation d'alendronate monosodique :

Organisme entier : réactions d'hypersensibilité, incluant de l'urticaire et de l'œdème angioneurotique; des symptômes transitoires de myalgie, de malaise, d'asthénie et de fièvre ont été signalés avec alendronate monosodique et sont généralement survenus au début du traitement; une hypocalcémie symptomatique a été signalée, aussi bien en présence qu'en l'absence de facteurs prédisposants connus; œdème périphérique

Troubles dentaires : ostéonécrose localisée de la mâchoire, généralement associée à une infection locale (y compris une ostéomyélite) ou 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, sténose ou perforation de l'œsophage et ulcération oropharyngée; ulcères gastriques ou duodénaux, certains sévères et ayant entraîné des complications (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION)

Appareil musculosquelettique : douleurs osseuses, articulaires ou musculaires, parfois sévères ou invalidantes; oedème 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 (parfois accompagnée de photosensibilité), prurit, alopecie; réactions cutanées sévères, notamment syndrome de Stevens-Johnson et épidermolyse bulleuse toxique

Sens : uvéite, sclérite ou épisclérite; ostéonécrose du conduit auditif externe (cholestéatome)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Des études chez l'animal ont démontré que l'alendronate monosodique 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 monosodique ne devrait pas entraîner d'interaction médicamenteuse.

Interactions médicament-médicament

Il est possible que les suppléments de calcium, les antiacides, d'autres cations polyvalents et d'autres médicaments administrés par voie orale influent sur l'absorption de l'alendronate monosodique s'ils sont pris en même temps que ce dernier. Par conséquent, il faut attendre au moins une demi-heure après la prise de MYLAN-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 monosodique 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 monosodique 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 seuls (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 monosodique 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 par l'alendronate monosodique 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 monosodique de 70 mg à prise hebdomadaire.

L'alendronate monosodique 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 monosodique à raison 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 monosodique.

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. MYLAN-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. MYLAN-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.

Interactions médicament-style de vie

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets du médicament quant à la capacité de conduire un véhicule et d'opérer des machines. Cependant, certaines réactions indésirables signalées avec l'emploi de l'alendronate monosodique (par exemple, étourdissements, vertiges, troubles visuels, et graves douleurs osseuses, musculaires ou articulaires) pourraient affecter la capacité de certains patients à conduire un véhicule ou opérer de la machinerie. La réponse à l'alendronate monosodique peut varier d'un individu à l'autre.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée

Traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée et chez l'homme

La posologie recommandée est de :

- un comprimé à 70 mg, une fois par semaine
- ou
- un comprimé à 10 mg, une fois par jour.

Traitement et prévention d'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes chez les femmes ne recevant pas d'œstrogénothérapie

La posologie recommandée pour les femmes ménopausées ne recevant pas d'œstrogénothérapie est de 10 mg une fois par jour.

La durée optimale du traitement de l'ostéoporose au moyen de bisphosphonates n'a pas été déterminée. On doit réévaluer périodiquement chez chaque patient la nécessité de poursuivre le traitement en fonction des bienfaits et des risques potentiels d'alendronate monosodique.

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]). MYLAN-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 MYLAN-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

MYLAN-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 MYLAN-ALENDRONATE (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Si l'intervalle est inférieur à 30 minutes, l'absorption de MYLAN-ALENDRONATE sera moindre et, par voie de conséquence, ses effets aussi.

MYLAN-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 MYLAN-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 MYLAN-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 ou la maladie de Paget 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 par l'alendronate monosodique. Un surdosage par voie orale peut provoquer une hypocalcémie, une hypophosphatémie et des effets indésirables au niveau des voies digestives supérieures, tels malaises d'estomac, 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 chez la femme ménopausée

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 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 par l'alendronate monosodique, 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. Le ralentissement de la résorption osseuse évoqué par ces marqueurs était évident un mois à peine après le début du traitement par l'alendronate monosodique 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 monosodique 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. Des réductions de la vitesse du renouvellement osseux ont été observées chez des femmes qui ont reçu de l'alendronate monosodique 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 par l'alendronate monosodique, 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 par l'alendronate monosodique 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 également été observées après 6 et 12 mois dans une étude, d'une durée de un an, portant sur l'administration de l'alendronate monosodique 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 de l'alendronate monosodique à raison de 70 mg une fois par semaine dans le cadre d'une étude de un an.

Ostéoporose induite par les glucocorticoïdes (ostéoporose cortisonique)

L'utilisation prolongée de corticostéroïdes est souvent liée à l'apparition d'une ostéoporose et de fractures ostéoporotiques (en particulier au niveau des vertèbres, de la hanche et des côtes). L'ostéoporose est imputable à une inhibition de l'ostéoformation et une intensification de l'ostéorésorption qui ont pour effet d'entraîner une perte osseuse nette. Or, l'alendronate réduit la résorption osseuse sans inhiber directement la formation osseuse.

Dans des études cliniques d'une durée allant jusqu'à 2 ans, l'alendronate monosodique administré à la dose de 10 mg par jour a réduit d'environ 60 % le taux des N-télopeptides assurant les liaisons intermoléculaires du collagène de type I (un marqueur de la résorption osseuse). Aux mêmes doses, le médicament a aussi entraîné une réduction de la phosphatase alcaline de l'os et de la phosphatase alcaline sérique totale (deux marqueurs de la formation osseuse) d'environ 15 % à 30 % et 8 % à 18 %, respectivement. Par son action inhibitrice sur l'ostéorésorption, l'alendronate monosodique, à la dose de 10 mg par jour, a causé une réduction asymptomatique d'environ 1 % à 2 % du taux sérique de calcium et d'environ 1 % à 8 % du taux sérique de phosphore.

Pharmacocinétique

Résumé des paramètres pharmacocinétiques mesurés dans une population normale

	Moyenne	Intervalle de confiance à 90 %
Biodisponibilité absolue du comprimé à 10 mg, pris 2 heures avant le premier repas de la journée	0,78 % (femmes)	(0,61, 1,04)
	0,59 % (hommes)	(0,43, 0,81)
Biodisponibilité absolue du comprimé à 70 mg, pris 2 heures avant le premier repas de la journée	0,57 % (femmes)	(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 monosodique administré à raison de 10 mg par jour par voie orale, la quantité d'alendronate provenant quotidiennement du squelette correspondrait à environ 25 % de la quantité absorbée à partir du tractus gastro-intestinal.

Populations et situations particulières

Enfants (< 18 ans) :

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 MYLAN-ALENDRONATE n'est pas indiqué chez les enfants (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

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]). MYLAN-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.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Entreposer à température ambiante contrôlée (15°C - 30°C).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques

Comprimés MYLAN-ALENDRONATE à 10 mg : un comprimé blanc, en forme de capsule, aux rebords biseautés, non pelliculé portant l'inscription « G » sur une face et « AD 10 » sur l'autre face. Les comprimés sont disponibles en plaquettes alvéolés de 30 comprimés et en flacons de 100 comprimés.

Comprimés MYLAN-ALENDRONATE à 70 mg : un comprimé blanc, ovale, non pelliculé portant l'inscription « G » sur une face et « AD 70 » sur l'autre face. Les comprimés sont disponibles en plaquettes alvéolés de 4 comprimés.

Composition

Chaque comprimé MYLAN-ALENDRONATE (10 mg) renferme 13,05 mg de sel d'alendronate monosodique trihydraté, soit l'équivalent de 10 mg de la forme acide libre, et les ingrédients non médicinaux suivants : croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et povidone.

Chaque comprimé MYLAN-ALENDRONATE (70 mg) renferme 91,37 mg de sel d'alendronate monosodique trihydraté, soit l'équivalent de 70 mg de la forme acide libre, et les ingrédients non médicinaux suivants : croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et povidone.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

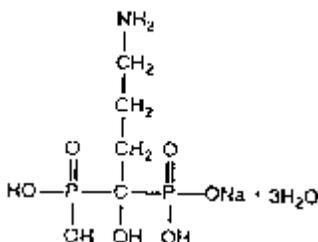
Dénomination commune : Alendronate monosodique

Nom chimique : MYLAN-ALENDRONATE contient de l'alendronate monosodique, qui est décrit chimiquement comme : sel monosodique trihydraté de l'acide (4-amino-1-hydroxybutylidène) bisphosphonique.

Formule moléculaire : $C_4H_{12}NNaO_7P_2 \cdot 3H_2O$

Poids moléculaire : 325,12 g/mol

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. L'intervalle de fusion de l'alendronate monosodique est de 233-235°C.

ÉTUDES CLINIQUES

Traitement de l'ostéoporose

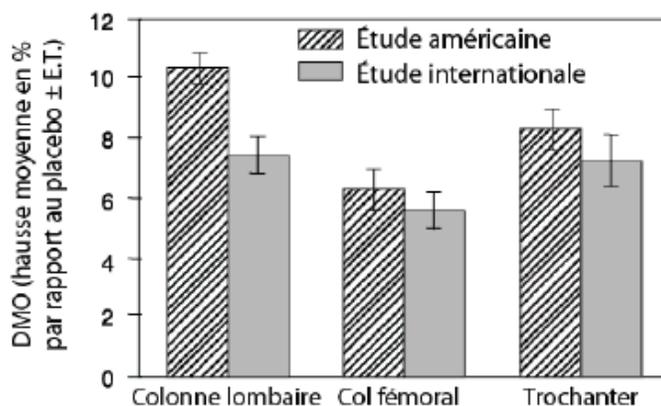
Ostéoporose postménopausique

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 col fémoral et du trochanter obtenues après trois ans chez des patientes recevant de l'alendronate monosodique 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 à raison de 10 mg/jour



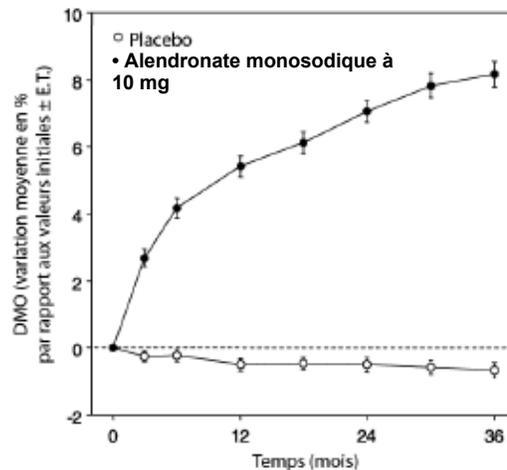
D'après les résultats regroupés de ces études, après 3 ans, la DMO de la colonne lombaire, du col fémoral et du trochanter a subi une baisse significative (de l'ordre de 0,65 % à 1,16 %) chez les patientes recevant un placebo. Par contre, des augmentations très significatives par rapport aux valeurs 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 de l'alendronate monosodique 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 monosodique 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 monosodique renverse le cours de l'ostéoporose. Par ailleurs, l'efficacité de l'alendronate monosodique 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.

Études ayant porté sur le traitement de l'ostéoporose postménopausique

Effets de l'alendronate monosodique (10 mg/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 monosodique, 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 monosodique à 70 mg une fois par semaine (n = 519) et de l'alendronate monosodique 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 monosodique, 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 par l'alendronate monosodique 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 par l'alendronate monosodique 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 monosodique 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 par l'alendronate monosodique à différentes posologies (5 mg 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 %, réduction significative sur le plan statistique, de la proportion de patientes ayant présenté au moins une fracture vertébrale dans les groupes traités avec de l'alendronate monosodique, 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 patients qui ont subi une fracture vertébrale quelle qu'elle soit, celles qui ont reçu l'alendronate monosodique 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 monosodique: $n = 1\ 012$; placebo : $n = 590$) a mis en évidence une réduction significative de 29 % de la fréquence des fractures non vertébrales dans les groupes traités avec de l'alendronate monosodique 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 monosodique, n = 1 022; placebo, n = 1 005), a démontré que le traitement par l'alendronate monosodique 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.

Effets de l'alendronate monosodique 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 monosodique (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 monosodique, n = 984; placebo, n = 966

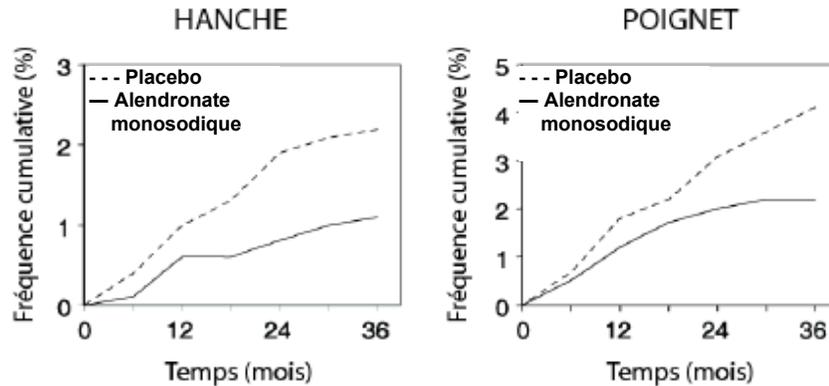
* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001

En outre, chez cette population de patientes présentant au départ une fracture vertébrale, le traitement par l'alendronate monosodique 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 par l'alendronate monosodique que dans le groupe ayant reçu un placebo et ce, pendant toute la durée de l'étude. En effet, l'alendronate monosodique 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 (alendronate monosodique, n = 2 214; placebo, n = 2 218), a permis de confirmer l'efficacité de l'alendronate monosodique 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 jeunes femmes. 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 monosodique 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 :	% de patientes		Réduction (%) de la fréquence des fractures
	Alendronate monosodique (n = 1545)	Placebo (n = 1521)	
≥ 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

⁺ La DMO du col fémoral doit, au départ, être inférieure d'au moins 2 É.T. à la moyenne observée chez les femmes jeunes

⁺⁺ Nombre de femmes évaluables relativement aux fractures vertébrales : alendronate monosodique, 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 monosodique 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 monosodique sur la fréquence des fractures		
Résultats regroupés des deux volets de l'étude FIT (trois et quatre ans)		
	Réduction (%) de la fréquence des fractures	
	Alendronate monosodique vs placebo	
Patientes ayant présenté :	Patientes 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)	24***	18**
Toute fracture douloureuse	50***	47***
Fracture vertébrale douloureuse	40*	36 ^{‡‡}
Fracture de la hanche	18 [‡]	6 [‡]
Fracture du poignet (avant-bras) ⁺⁺⁺		

+ 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 monosodique 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 monosodique 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 monosodique 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 monosodique 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 monosodique 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 par l'alendronate durant une longue période, indiquent que le tissu osseux formé durant un traitement par l'alendronate monosodique est normal.

Ostéoporose chez l'homme

L'efficacité de l'alendronate monosodique 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 monosodique 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 de l'alendronate monosodique 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 monosodique 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 d'alendronate monosodique 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 d'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 monosodique 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 monosodique 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 de l'alendronate monosodique (6,0 % dans les deux cas).

Les effets que procure sur la DMO l'ajout d'alendronate monosodique (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 d'alendronate monosodique 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.

Ostéoporose induite par les glucocorticoïdes (ostéoporose cortisonique)

Deux études multicentriques (l'une américaine et l'autre internationale [dans lesquelles l'alendronate monosodique a également été administré à la dose de 2,5 mg/jour]) d'une durée de 1 an, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlées par placebo, dont les plans expérimentaux étaient presque identiques. Ces études comptaient 560 patients de 17 à 83 ans. La DMO du squelette entier n'a pas été modifiée durant le traitement par l'alendronate monosodique administré à raison de 5 mg ou de 10 mg par jour. Comparativement au placebo, les augmentations de la DMO obtenues avec l'alendronate monosodique à la dose de 10 mg par jour ont été supérieures à celles observées avec l'alendronate monosodique à la dose de 5 mg par jour, mais seulement chez les femmes ménopausées qui ne recevaient pas d'œstrogènes, et ce, à la colonne lombaire (4,1 % vs 1,6 %) et au trochanter (2,8 % vs 1,7 %), mais non aux autres sites évalués. L'alendronate monosodique s'est révélé efficace, quelles que soient la dose du corticostéroïde administrée ou la durée de la corticothérapie. En outre, l'efficacité de l'alendronate monosodique a été sensiblement la même, indépendamment de l'âge (< 65 ans vs ≥ 65 ans), de la race (blanche vs autres races), du sexe, de la maladie sous-jacente, de la valeur

initiale de la DMO et de la vitesse du remaniement osseux, et de la prise concomitante d'autres médicaments couramment utilisés.

Histologie de l'os

Une biopsie osseuse pratiquée chez 49 patients après un an de traitement par l'alendronate monosodique à des doses pouvant atteindre 10 mg par jour a montré que l'os était normal sur le plan histologique.

Des 560 patients initialement admis à ces études, 208 sujets qui continuaient à prendre au moins 7,5 mg de prednisone par jour ou l'équivalent ont poursuivi leur traitement dans le cadre d'une étude de prolongation de un an réalisée à double insu. Après deux ans de traitement, la DMO de la colonne vertébrale a augmenté de 3,7 % et de 5,0 % avec l'alendronate monosodique à raison de 5 mg et de 10 mg par jour, respectivement, par rapport à la valeur observée avec le placebo. Une augmentation importante de la DMO (comparativement aux valeurs observées avec le placebo) a également été notée au col fémoral, au trochanter et dans le squelette entier.

Après un an, 2,3 % des patients traités par l'alendronate monosodique à raison de 5 mg ou de 10 mg par jour (données regroupées) ont présenté une nouvelle fracture vertébrale, comparativement à 3,7 % de ceux qui ont reçu le placebo (différence non significative). Cependant, chez les patients qui ont poursuivi l'étude pendant une deuxième année, l'alendronate monosodique (données regroupées : groupes recevant 5 mg ou 10 mg pendant deux ans ou encore 2,5 mg pendant un an suivis de 10 mg pendant un an) a entraîné une réduction significative du pourcentage de patients qui ont subi une nouvelle fracture vertébrale (0,7 % avec l'alendronate monosodique vs 6,8 % avec le placebo).

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de type croisé à quatre bras, randomisée, et à dose unique, a été menée auprès de volontaires (n=74) normaux, hommes et femmes, en bonne santé, dans le but de comparer comprimés de Mylan-Alendronate à 10 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) et comprimés de Fosamax[®] (alendronate monosodique) à 10 mg.

Un résumé des résultats est présenté dans le tableau suivant.

Alendronate (Comprimés à 4 x 10 mg) À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique des moindres carrés Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À l'étude*	Référence[†]	Rapport (%) des moyennes géométriques	90 % Intervalle de confiance
T _{Ae} (0-36) (µg)	108,9175 141,96 (92,56)	109,1965 137,79 (78,77)	99,7 %	91,6 – 108,6 %
R _{max} (µg/h)	43,0167 54,11(89,94)	43,5093 53,54 (82,30)	98,9%	91,2 – 107,2 %
T _{max} (h) [§]	0,942 (40,2)	0,951 (48,3)		

* Mylan Pharmaceuticals ULC, comprimés d'alendronate à 10 mg (sous forme d'alendronate monosodique)

[†] Merck Frosst Canada & Co., comprimés d'alendronate Fosamax[®] à 10 mg (sous forme d'alendronate monosodique) ont été achetés au Canada.

[§] Valeurs exprimées uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV %)

Note : Le produit de référence (Fosamax[®] comprimés de 10 mg) est maintenant fabriqué par Merck Canada Inc.

Deux études randomisées à double insu et à dose unique, comportant quatre périodes effectuées en parallèle, ont été menées auprès d'un total de 143 hommes et femmes en santé et à jeun dans le but d'évaluer la bioéquivalence des comprimés Mylan-Alendronate (Mylan Pharmaceuticals ULC) à 70 mg par rapport aux comprimés Fosamax[®] (alendronate monosodique) à 70 mg.

Un résumé des résultats est présenté dans le tableau suivant.

Alendronate (1 x 70 mg) À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À l'étude*	Référence[†]	Rapport (%) des moyennes géométriques	90 % Intervalle de confiance
Ae ₀₋₄₈ (µg)	294,2 359 (67,9)	272,1 329,9 (72,6)	108,1	101,3 – 115,4
R _{max} (µg/h)	88,6 108,7 (67,6)	85,5 104,2 (67,2)	103,7	97,06 – 110,8
T _{max} (h) [§]	1,78 (65,48)	1,66 (62,31)		

*Comprimés de Mylan-Alendronate à 70 mg, fabriqués par Mylan Pharmaceuticals ULC (Canada).

[†]Comprimés d'alendronate monosodique FOSAMAX[®] à 70 mg d'alendronate, fabriqués par Merck Frosst Canada & Co., achetés au Canada.

[§] Valeurs exprimées uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV %)

Note : Le produit de référence (Fosamax[®] comprimés de 70 mg) est maintenant fabriqué par Merck Canada Inc.

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 ostrogénique 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 ostrogénique 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 (telles que 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* 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* 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 par 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 de doses orales* 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.

* chez une personne de 50 kg

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* 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 non 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'ostéoformation 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* 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 mcg/kg/jour par voie sous-cutanée a aussi été résorbé, quoique à un rythme plus lent, ce qui indique que, même à des doses équivalant à une dose orale* de 285 mg/jour chez l'humain, le traitement avec l'alendronate 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 orale* 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

* chez une personne de 50 kg

ostéοïde, 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 orales* 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 orale* 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'etidronate 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 orale* 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 orale* 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

* chez une personne de 50 kg

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/m^2 , 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.

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 ($75 \text{ mg}/\text{m}^2$). Toutefois, la recherche d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur des cellules d'ovaires de hamsters chinois mises en contact avec des concentrations d'alendronate $\geq 5 \text{ mM}$ 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 cancérogène 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 cancérogènes chez l'humain.

Reproduction

L'alendronate n'a pas eu d'effet sur la fécondité ni sur le pouvoir de reproduction (des males 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, Peverly 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. Siris E, Weinstein RS, Altman R, Conte JM, Favus M, Lombardi A, Lyles K, McIlwain H, Murphy WA Jr, Reda C, Rude R, Seton M, Tiegs R, Thompson D, Tucci JR, Yates AJ, Zimering M. Comparative study of alendronate versus etidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(3):961-7.
5. 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.
6. 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.
7. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, Ensrud KE, Johnston CC, Adami S, Harris ST, Santora II AC, Hirsch LJ, Oppenheimer L, Thompson D. Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. A Meta-Analysis. *JAMA* 1997;277: 1159-64.
8. Hosking D, Chilvers CED, Christiansen C, Ravn P, Wasnich R, Ross P, McClung M, Balske A, Thompson D, Daley M, Yates AJ. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. *N Engl J Med* 1998;338:485-92.
9. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, Thamsborg G, Liberman UA, Delmas PD, Malice MP, Czachur M, Daifotis AG. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;339:292-9.
10. 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.

11. 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.
12. 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.
13. Selby PL, Davies M, Adams JE. Do men and women fracture bones at similar bone densities? *Osteoporosis Int* 2000; 11:153-7.
14. ^{Pr} FOSAMAX[®], Merck Canada Inc., monographie du produit date du : 26 mai 2017, N° de contrôle : 200426.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **MYLAN-ALENDRONATE**

Comprimés d'alendronate monosodique

Posologie quotidienne de 10 mg d'alendronate

Normes du fabricant

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 MYLAN-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 MYLAN-ALENDRONATE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou avec votre pharmacien.

Veillez lire attentivement ce dépliant avant de commencer à prendre MYLAN-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 :

MYLAN-ALENDRONATE est la marque déposée 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 MYLAN-ALENDRONATE parce que vous souffrez d'une maladie appelée ostéoporose. MYLAN-ALENDRONATE aide à reconstruire le tissu osseux, ce qui contribue à prévenir la survenue de fractures.

MYLAN-ALENDRONATE prévient également la perte osseuse qui survient chez les femmes ménopausées qui ne reçoivent pas d'œstrogénothérapie ni de corticostéroïdes (par exemple : prednisone, méthylprednisolone).

Étant donné qu'on ignore la durée de traitement avec alendronate monosodique dans l'ostéoporose, il est conseillé de discuter périodiquement avec votre médecin de la nécessité de poursuivre le traitement avec ce médicament et de voir si MYLAN-ALENDRONATE convient toujours dans votre cas.

LES EFFETS DE CE MÉDICAMENT :

Comment l'os normal conserve-t-il son intégrité?

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?

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. 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 l'ostéoporose?

Votre médecin vous a prescrit MYLAN-ALENDRONATE pour traiter votre ostéoporose. MYLAN-ALENDRONATE contribue à remplacer le tissu osseux qui a pu être détruit et à diminuer le risque de fracture. Ainsi, MYLAN-ALENDRONATE 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 MYLAN-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 MÉDICINAL :

Chaque comprimé MYLAN-ALENDRONATE dosé à 10 mg renferme l'acide alendronique sous forme d'alendronate monosodique trihydraté.

LES INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX :

Croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et povidone.

LES FORMES POSOLOGIQUES :

MYLAN-ALENDRONATE est disponible sous forme de comprimé blanc, en forme de capsule, dosé à 10 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre MYLAN-ALENDRONATE, avisez votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- avez un cancer, une maladie des gencives, si votre hygiène buccale n'est pas adéquate ou si vous êtes diabétique.
- recevez une chimiothérapie ou une radiothérapie.
- prenez des corticostéroïdes ou des immunosuppresseurs.
- prenez des inhibiteurs de l'angiogenèse; ce sont des médicaments qui ralentissent la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins et qui sont surtout utilisés pour traiter le cancer (p. ex., bévacizumab).

- fumez ou avez déjà fumé.
- consommez beaucoup d'alcool.

Si l'une des situations mentionnées ci-dessus s'applique à votre cas, passez un examen dentaire avant de commencer votre traitement avec MYLAN-ALENDRONATE.

- avez ou avez déjà eu des problèmes médicaux, notamment une maladie rénale.
- avez ou avez déjà eu des problèmes dentaires.
- souffrez d'allergies.
- avez de la difficulté à avaler ou êtes atteint de troubles digestifs.

Votre médecin pourrait vérifier si vous :

- fumez;
- avez ou avez-vous eu une affection des dents ou des gencives;
- portez des dentiers qui sont mal ajustés;
- présentez d'autres maladies concomitantes, comme un faible nombre de globules rouges (anémie), ou si votre sang ne peut coaguler normalement (formation de caillots).

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.

Consultez votre médecin si :

- vous ressentez de la douleur aux oreilles ou observez qu'un liquide s'écoule lors du traitement avec MYLAN-ALENDRONATE, car ces signes pourraient indiquer une atteinte de la structure osseuse de l'oreille.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

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

Utilisation chez les enfants

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

Utilisation chez les personnes âgées

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

Conduire un véhicule ou faire fonctionner une machine :

Certains effets secondaires qui ont été rapportés avec alendronate monosodique peuvent affecter votre capacité à conduire une automobile ou à faire fonctionner une machine. La réponse au traitement avec MYLAN-ALENDRONATE peut varier d'une personne à l'autre.

INTERCATIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les suppléments de calcium, les antiacides et les autres médicaments administrés par voie orale influent sur l'absorption de MYLAN-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 MYLAN-ALENDRONATE avant de prendre un autre médicament par voie orale.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

DOSE HABITUELLE :

Comment dois-je prendre MYLAN-ALENDRONATE?

Pour aider à ce que le traitement avec MYLAN-ALENDRONATE soit efficace, il faut observer rigoureusement les huit règles suivantes :

- Après le lever, et avant de prendre tout aliment, liquide, ou tout autre médicament, prenez un comprimé de la MYLAN-ALENDRONATE avec de l'eau ordinaire uniquement, de la façon suivante :**
 - Avalez un comprimé avec un grand verre (200 à 250 mL) d'eau ordinaire.

NE prenez PAS MYLAN-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 MYLAN-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 MYLAN-ALENDRONATE.

- Après avoir pris MYLAN-ALENDRONATE, ne vous allongez pas – vous pouvez marcher ou demeurer debout ou assis, le dos droit – durant au moins 30 minutes. Vous ne devez pas, non plus, vous allonger jusqu'à ce que vous ayez pris le premier repas de la journée.**
- NE prenez PAS MYLAN-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).

- Après avoir pris MYLAN-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. MYLAN-ALENDRONATE est efficace seulement si vous le prenez sur un estomac vide.**
- 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 MYLAN-ALENDRONATE et communiquez avec votre médecin.**
- Prenez un comprimé MYLAN-ALENDRONATE une fois par jour, à tous les jours.
- Il est important de continuer à prendre MYLAN-ALENDRONATE durant toute la période prescrite par votre médecin. MYLAN-ALENDRONATE n'est efficace dans le traitement de l'ostéoporose 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 MYLAN-ALENDRONATE.

Il est important de suivre le traitement à long terme 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 MYLAN-ALENDRONATE tel que 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.

DOSE EXCESSIVE :

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

Si vous croyez avoir pris trop de MYLAN-ALENDRONATE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

DOSE OUBLIÉE : Prenez MYLAN-ALENDRONATE une fois par jour, tel que prescrit. Cependant, si vous oubliez une dose, ne prenez pas une dose supplémentaire. Reprenez

simplement votre régime habituel d'un comprimé une fois par jour.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, À QUELLE FRÉQUENCE ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE

MYLAN-ALENDRONATE peut provoquer des réactions inattendues ou indésirables :

- Troubles digestifs, y compris des nausées, des vomissements, de la diarrhée ou de la constipation.
- Troubles de l'œsophage (le tube qui relie la bouche à l'estomac), y compris une irritation, laquelle peut 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 la quantité d'eau recommandée avec MYLAN-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 MYLAN-ALENDRONATE malgré l'apparition de symptômes évoquant une irritation de l'œsophage.
- Douleurs aux os, aux muscles ou aux articulations.
- Enflure aux articulations ou enflure des mains ou des jambes.
- Symptômes transitoires ressemblant à ceux de la grippe (accompagnés de fièvre dans de rares cas).
- Éruption cutanée qui peut être aggravée par la lumière du soleil, perte de cheveux.
- Étourdissements, vertiges (sensation de rotation) ou altération du goût.
- Symptômes de faible taux de calcium dans le sang (p. ex., 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 buccaux ont été notés chez des patients qui avaient croqué les comprimés ou les avaient laissés se dissoudre dans la bouche.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si l'un des effets secondaires ci-dessus devient sévère.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Si grave seulement	Dans tous les cas	
Non fréquents	Des réactions allergiques, telles : - urticaire - enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge - difficulté à respirer ou à avaler			√
	Douleurs sévères aux os, aux articulations ou aux muscles		√	
	Douleur nouvelle ou inhabituelle au niveau de la hanche ou de la cuisse		√	
	Ulcères œsophagiens causant : – douleurs à la poitrine – brûlures d'estomac – difficulté à avaler ou des douleurs lorsque vous avalez			√
	Ulcères d'estomac ou tout autre ulcère gastroduodénal, parfois associés à la présence de selles noirâtres ou contenant du sang			√
	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			√
	Inflammation oculaire associée à une douleur oculaire, une rougeur oculaire, une sensibilité à la lumière ou une baisse de la vision			√
	Réactions cutanées graves			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si grave seulement	Dans tous les cas	
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			√
Rares	Mal d'oreille persistant	√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des effets secondaires inattendus lors du traitement avec MYLAN-ALENDRONATE.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez MYLAN-ALENDRONATE à température ambiante contrôlée (15°C - 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 MYLAN-ALENDRONATE et tout autre médicament hors de la portée des enfants.

Garder hors de la portée de et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS ADDITIONNELS

Pour en savoir davantage au sujet de MYLAN-ALENDRONATE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada; ou téléphonant 1-844-596-9526

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca. Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC Etobicoke, Ontario M8Z 2S6

Dernière révision : 7 septembre 2017



Mylan Pharmaceuticals ULC
85 Advance Road
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-844-596-9526
www.mylan.ca

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr MYLAN-ALENDRONATE

Comprimés d'alendronate monosodique

Posologie d'alendronate à 70 mg, une fois par semaine

Normes du fabricant

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 MYLAN-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 MYLAN-ALENDRONATE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou avec votre pharmacien.

Veillez lire attentivement ce dépliant avant de commencer à prendre MYLAN-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 :

MYLAN-ALENDRONATE est la marque déposée 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 MYLAN-ALENDRONATE parce que vous souffrez d'une maladie appelée ostéoporose. MYLAN-ALENDRONATE aide à reconstruire le tissu osseux, ce qui contribue à prévenir la survenue de fractures.

Étant donné qu'on ignore la durée de traitement avec alendronate monosodique dans l'ostéoporose, il est conseillé de discuter périodiquement avec votre médecin de la nécessité de poursuivre le traitement avec ce médicament et de voir si MYLAN-ALENDRONATE convient toujours dans votre cas.

LES EFFETS DE CE MÉDICAMENT :

Comment l'os normal conserve-t-il son intégrité?

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. 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 l'ostéoporose?

Votre médecin vous a prescrit MYLAN-ALENDRONATE pour traiter votre ostéoporose. MYLAN-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, MYLAN-ALENDRONATE 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 MYLAN-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 MÉDICINAL :

Chaque comprimé MYLAN-ALENDRONATE dosé à 70 mg renferme de l'alendronate monosodique trihydraté.

LES INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX :

Croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et povidone.

LES FORMES POSOLOGIQUES :

MYLAN-ALENDRONATE une fois par semaine est disponible sous forme de comprimé blanc, ovale, dosé à 70 mg. Présenté en plaquettes alvéolées de 4.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre MYLAN-ALENDRONATE, avisez votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- avez un cancer, une maladie des gencives, si votre hygiène buccale n'est pas adéquate ou si vous êtes diabétique.
- recevez une chimiothérapie ou une radiothérapie.
- prenez des corticostéroïdes ou des immunosuppresseurs.
- prenez des inhibiteurs de l'angiogenèse; ce sont des médicaments qui ralentissent la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins et qui sont surtout utilisés pour traiter le cancer (p. ex., bévacicumab).
- fumez ou avez déjà fumé.
- consommez beaucoup d'alcool.

Si l'une des situations mentionnées ci-dessus s'applique à votre cas, passez un examen dentaire avant de commencer votre traitement avec MYLAN-ALENDRONATE.

- avez ou avez déjà eu des problèmes médicaux, notamment une maladie rénale.
- avez ou avez déjà eu des problèmes dentaires.
- souffrez d'allergies.
- avez de la difficulté à avaler ou êtes atteint de troubles digestifs.

Votre médecin pourrait vérifier si vous :

- fumez;
- avez ou avez-vous eu une affection des dents ou des gencives;
- portez des dentiers qui sont mal ajustés;
- présentez d'autres maladies concomitantes, comme un faible nombre de globules rouges (anémie), ou si votre sang ne peut coaguler normalement (formation de caillots).

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.

Consultez votre médecin si :

- vous ressentez de la douleur aux oreilles ou observez qu'un liquide s'en écoule lors du traitement avec MYLAN-ALENDRONATE, car ces signes pourraient indiquer une atteinte de la structure osseuse de l'oreille.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

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

Utilisation chez les enfants

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

Utilisation chez les personnes âgées

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

Conduire un véhicule ou faire fonctionner une machine :

Certains effets secondaires qui ont été rapportés avec alendronate monosodique peuvent affecter votre capacité à conduire une automobile ou à faire fonctionner une machine. La réponse au traitement avec MYLAN-ALENDRONATE peut varier d'une personne à l'autre.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les suppléments de calcium, les antiacides et les autres médicaments administrés par voie orale influent sur l'absorption de MYLAN-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 MYLAN-ALENDRONATE avant de prendre un autre médicament par voie orale.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

DOSE HABITUELLE :

Votre médecin vous a prescrit MYLAN-ALENDRONATE une fois par semaine, soit sous forme de comprimé.

Pour aider à ce que le traitement avec MYLAN-ALENDRONATE soit efficace, il faut observer rigoureusement les huit règles suivantes :

1. **Choisissez le jour de la semaine qui vous convient le mieux et, chaque semaine, prenez un comprimé de MYLAN-ALENDRONATE ce jour-là.**
2. **Après le lever, et avant de prendre tout aliment, liquide ou solide, ou tout autre médicament, prenez MYLAN-ALENDRONATE avec de l'eau ordinaire uniquement, de la façon suivante :**
 - Avalez un comprimé avec un grand verre (200 à 250 mL) d'eau ordinaire.

NE prenez PAS MYLAN-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 MYLAN-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 MYLAN-ALENDRONATE.

3. **Après avoir pris MYLAN-ALENDRONATE, ne vous allongez pas – vous pouvez marcher ou demeurer debout ou assis, le dos droit – durant au moins 30 minutes. Vous ne devez pas, non plus, vous allonger**

jusqu'à ce que vous ayez pris le premier repas de la journée.

4. **NE prenez PAS MYLAN-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 pris MYLAN-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. MYLAN-ALENDRONATE est efficace seulement si vous le prenez sur un 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 MYLAN-ALENDRONATE et communiquez avec votre médecin.**

7. Il est important de continuer à prendre MYLAN-ALENDRONATE durant toute la période prescrite par votre médecin. MYLAN-ALENDRONATE n'est efficace dans le traitement de l'ostéoporose 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 MYLAN-ALENDRONATE.

Il est important de suivre le traitement à long terme 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 MYLAN-ALENDRONATE tel que 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.

DOSE EXCESSIVE :

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

Si vous croyez avoir pris trop de MYLAN-ALENDRONATE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas 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 d'une dose une fois par semaine, et prenez la dose suivante au jour normalement prévu.

- Des ulcères buccaux ont été notés chez des patients qui avaient croqué les comprimés ou les avaient laissés se dissoudre dans la bouche.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si l'un des effets secondaires ci-dessus devient sévère.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, À QUELLE FRÉQUENCE ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE

MYLAN-ALENDRONATE peut provoquer des réactions inattendues ou indésirables :

- Troubles digestifs, y compris des nausées, des vomissements, de la diarrhée ou de la constipation.
- Troubles de l'œsophage (le tube qui relie la bouche à l'estomac), y compris une irritation, laquelle peut 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 la quantité d'eau recommandée avec MYLAN-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 MYLAN-ALENDRONATE malgré l'apparition de symptômes évoquant une irritation de l'œsophage.
- Douleurs aux os, aux muscles ou aux articulations.
- Enflure aux articulations ou enflure des mains ou des jambes.
- Symptômes transitoires ressemblant à ceux de la grippe (accompagnés de fièvre dans de rares cas).
- Éruption cutanée qui peut être aggravée par la lumière du soleil, perte de cheveux.
- Étourdissements, vertiges (sensation de rotation) ou altération du goût.
- Symptômes de faible taux de calcium dans le sang (p. ex., 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).

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Si grave seulement	Dans tous les cas	
Non fréquents	Des réactions allergiques, telles : - urticaire - enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge - difficulté à respirer ou à avaler			√
	Douleurs sévères aux os, aux articulations ou aux muscles		√	
	Douleur nouvelle ou inhabituelle au niveau de la hanche ou de la cuisse		√	
	Ulcères œsophagiens causant : - douleurs à la poitrine - brûlures d'estomac - difficulté à avaler ou des douleurs lorsque vous avalez			√
	Ulcères d'estomac ou tout autre ulcère gastroduodéal, parfois associés à la présence de selles noirâtres ou contenant du sang			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Si grave seulement	Dans tous les cas	
	Troubles au niveau de mâchoires associées à un retard de guérison ou à une infection, survenant souvent à la suite de l'extraction d'une dent			√
	Inflammation oculaire associée à une douleur oculaire, une rougeur oculaire, une sensibilité à la lumière ou une baisse de la vision			√
	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			√
Rares	Mal d'oreille persistant		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des effets secondaires inattendus lors du traitement avec MYLAN-ALENDRONATE.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez MYLAN-ALENDRONATE à température ambiante contrôlée (15°C - 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 MYLAN-ALENDRONATE et tout autre médicament hors de la portée des enfants.

Garder hors de la portée de et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS ADDITIONNELS

Pour en savoir davantage au sujet de MYLAN-ALENDRONATE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada; ou téléphonant 1-844-596-9526
- On peut se procurer ce document à www.mylan.ca.

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC Etobicoke, Ontario M8Z 2S6

Dernière révision : 7 septembre 2017



Mylan Pharmaceuticals ULC
85 Advance Road
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-844-596-9526
www.mylan.ca