

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrSandoz Alendronate

Comprimés d'alendronate monosodique

10 mg et 70 mg

Régulateur du métabolisme osseux

Sandoz Canada Inc.
145 Jules-Léger
Boucherville, Québec
J4B 7K8

Date de révision:
17 avril 2018

Numéro de contrôle: 215035

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ | 3 |
| SOMMAIRES DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| RÉACTIONS INDÉSIRABLES | 7 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES..... | 12 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 13 |
| SURDOSAGE..... | 14 |
| MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 15 |
| RANGEMENT ET STABILITÉ..... | 19 |
| FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT..... | 19 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 20 |
| INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES | 20 |
| ESSAIS CLINIQUES..... | 21 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE..... | 34 |
| TOXICOLOGIE | 36 |
| RÉFÉRENCES | 38 |
| | |
| PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS..... | 40 |

PrSandoz Alendronate

Comprimés d'alendronate monosodique

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

SOMMAIRES DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme / Teneur | Ingrédients non médicinaux* |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| Orale | Comprimés 10 mg et 70 mg | Lactose anhydre |
| <i>* Pour la liste complète, voir la section Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement.</i> | | |

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Indications de Sandoz Alendronate:

- Traitement de l'ostéoporose postménopausique.
 - L'alendronate monosodique, dans l'ostéoporose, accroît la masse osseuse et prévient les fractures, notamment à la hanche et à la colonne vertébrale (fractures vertébrales par tassement).

L'ostéoporose est confirmée par la présence de masse osseuse abaissée ($\geq 2,0$ écarts types sous la moyenne avant ménopause) ou de fracture ostéoporotique actuelle ou ancienne.
- Traitement de l'ostéoporose chez l'homme, afin de réduire la fréquence des fractures.
- Traitement et prévention de l'ostéoporose cortisonique chez la femme ménopausée ne recevant pas d'estrogènes.

Gériatrie (≥ 65 ans):

Dans les études cliniques, on n'a observé aucune différence d'efficacité et d'innocuité d'alendronate monosodique en fonction de l'âge.

Pédiatrie (< 18 ans):

Sandoz 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

- Allergie au médicament ou à l'un de ses composants. Pour obtenir une liste complète, voir FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Anomalies de l'œsophage, en retardant la vidange (sténose ou achalasie).
- Incapacité de se tenir debout ou assis, le dos droit, au moins 30 minutes.
- Hypocalcémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Insuffisance rénale : clairance de la créatinine $< 0,58$ ml/s ou < 35 ml/min (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Pour faciliter le passage du médicament jusqu'à l'estomac, afin de réduire le risque d'irritation oesophagienne, les patients doivent être avisés d'avaler le comprimé de Sandoz Alendronate (alendronate monosodique) avec un grand verre d'eau. Il faut les aviser de ne pas s'allonger avant 30 minutes, ni avant d'avoir pris leur premier repas de la journée. Les patients ne doivent ni croquer ni sucer les comprimés, car ils risqueraient une ulcération oropharyngée. Il faut aviser spécifiquement les patients de ne pas prendre Sandoz Alendronate au coucher, ni avant le lever. Les patients doivent savoir que le risque de troubles oesophagiens augmente à défaut de suivre ces recommandations. Ils doivent être avisés de cesser immédiatement de prendre Sandoz Alendronate et de contacter leur médecin à l'apparition de tout symptôme œsophagien (p. ex. : difficulté à avaler ou déglutition douloureuse, douleurs rétrosternales, apparition ou aggravation de brûlures d'estomac).

Il faut envisager les causes d'ostéoporose autres que le déficit œstrogénique, le vieillissement ou l'utilisation de corticoïdes.

Ostéonécrose

On a rapporté des cas d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) chez des patients recevant des traitements comportant des bisphosphonates. La plupart des cas rapportés étaient survenus après extraction dentaire, associée à un retard de guérison, chez certains patients cancéreux sous bisphosphonates par voie intraveineuse. Un grand nombre de ces patients étaient également sous chimiothérapie et à corticothérapie. Toutefois, certains cas ont été signalés chez des patients sous bisphosphonates par voie orale pour traiter une ostéoporose postménopausique ou d'autres maladies. La plupart des cas rapportés étaient associés à des interventions dentaires comme l'extraction d'une dent, et de nombreux patients présentaient des signes d'infection locale, y compris d'ostéomyélite.

En présence de facteurs de risque, il faudrait envisager un examen dentaire et des soins préventifs appropriés avant de prescrire des bisphosphonates. Les facteurs de risque connus d'ostéonécrose de la mâchoire comprennent : cancer, traitement concomitant (p. ex. : chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie, inhibiteur de l'angiogénèse, traitement immunosuppresseur), mauvaise hygiène buccale, affection concomitante (p. ex. : maladie

parodontale, autre affection dentaire préexistante, anémie, coagulopathie, infection, diabète), tabagisme et consommation importante d'alcool.

Le traitement de l'ostéonécrose de la mâchoire comprend une antibiothérapie appropriée accompagnée ou non de chirurgie buccale; il faut également envisager de cesser le traitement par biphosphonates, en fonction des avantages et des risques pour le patient. La chirurgie dentaire peut exacerber la maladie. On ignore si de mettre fin au traitement par biphosphonates réduit le risque d'ONM chez les patients nécessitant une intervention dentaire (p. ex. : extraction dentaire, mise en place d'implants dentaires).

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

Le plan de traitement, y compris le traitement avec des bisphosphonates, repose sur le jugement clinique du médecin traitant ou du chirurgien dentaire, après évaluation individuelle des risques encourus et des avantages escomptés.

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 locomoteur

Des douleurs osseuses, articulaires ou musculaires, graves ou même invalidantes, ont été rapportées en pharmacovigilance chez des patients recevant des bisphosphonates approuvés pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Toutefois, ces signalements étaient peu fréquents. L'alendronate fait partie de cette catégorie de médicaments. La plupart des sujets étaient des femmes ménopausées. Les symptômes apparaissaient entre un jour et plusieurs mois après le début du traitement. La plupart des patients étaient soulagés à l'arrêt du traitement. Un sous-groupe de sujets a présenté une rechute à la reprise du traitement avec le même composé ou un autre bisphosphonate.

Lors d'études cliniques contrôlées par placebo sur l'alendronate monosodique, le pourcentage de patients présentant ces symptômes était similaire sous alendronate monosodique et sous placebo.

On a signalé des fractures sous-trochantériennes et de l'extrémité supérieure de la diaphyse fémorale, après traumatismes peu importants, chez certains patients sous alendronate au long cours (la plupart des fractures survenaient entre 18 mois et 10 ans après le début du traitement). Il s'agissait parfois de fractures de fatigue (dont certaines ont été signalées comme des fractures par insuffisance) survenues en l'absence de traumatisme apparent. Certains patients ont présenté un prodrome douloureux, parfois accompagné d'images de fracture de fatigue, durant des semaines

ou des mois avant de subir une fracture complète. Les fractures étaient bilatérales dans le tiers des cas environ; il faut donc examiner le fémur controlatéral en présence de fracture de fatigue de la diaphyse fémorale. On a également signalé des cas de mauvaise guérison de ces fractures. En présence de soupçon de fracture de fatigue, on doit évaluer les causes et facteurs de risque de fractures de fatigue (p. ex. : carence en vitamine D, malabsorption, corticothérapie, arthrite ou fracture d'un membre inférieur, antécédents de fracture de fatigue, exercices intensifs ou accrus, diabète, consommation excessive d'alcool) et offrir les soins orthopédiques appropriés. Il faut envisager l'arrêt de l'alendronate en cas de fracture de fatigue, après évaluation individuelle des risques encourus et des avantages escomptés.

Endocrinologie et métabolisme

Toute hypocalcémie doit être corrigée avant de prescrire alendronate monosodique (voir CONTRE-INDICATIONS). On doit également traiter tout autre trouble affectant le métabolisme des minéraux (p. ex.: carence en vitamine D). Il importe, en pareil contexte, de surveiller la calcémie et tout symptôme d'hypocalcémie durant le traitement par l'alendronate monosodique. On a rapporté de rares cas d'hypocalcémie symptomatique, avec ou sans facteurs prédisposants connus. Il faut aviser les patients de signaler à leur médecin tout symptôme d'hypocalcémie (p. ex. : paresthésie et spasmes musculaires). En cas d'hypocalcémie, apparaissant sous alendronate monosodique, il faudra évaluer soigneusement le patient, à la recherche de facteurs prédisposants.

Les effets favorables d'alendronate monosodique accroissant le contenu minéral osseux, il peut survenir de faibles diminutions asymptomatiques du taux sérique de calcium et de phosphore au cours du traitement, surtout en présence de maladie de Paget (où le renouvellement de l'os est très rapide) et de corticothérapie (les corticoïdes pouvant diminuer l'absorption du calcium).

Il importe d'assurer un apport suffisant en calcium et en vitamine D, particulièrement en présence de maladie de Paget des os ou de corticothérapie.

Appareil digestif

Comme les autres bisphosphonates, alendronate monosodique peut causer une irritation locale de la muqueuse du tube digestif supérieur.

On a rapporté, sous alendronate monosodique, des réactions indésirables à l'œsophage (œsophagite, érosions et ulcères œsophagiens) suivies, dans de rares cas, de sténose ou de perforation de l'œsophage. Certains cas graves ont nécessité hospitalisation. Les médecins doivent donc surveiller de près l'apparition de tout signe ou symptôme évoquant une réaction indésirable à l'œsophage, et aviser les patients de cesser de prendre alendronate monosodique et de consulter un médecin en cas de dysphagie, d'odynophagie ou de douleurs rétrosternales, ou si des brûlures d'estomac apparaissent ou s'aggravent.

Le risque de réaction indésirable grave à l'œsophage semble augmenter si le patient s'allonge après avoir pris l'alendronate monosodique et/ou prend le médicament avec trop peu d'eau et/ou continue à prendre l'alendronate monosodique malgré l'apparition de symptômes évoquant une irritation œsophagienne. Il est donc 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).

À cause du potentiel irritant d'alendronate monosodique sur la muqueuse du tube digestif

supérieur et de l'aggravation possible de maladies sous-jacentes, on doit user de prudence avec ce médicament en présence de troubles évolutifs du tube digestif supérieur : dysphagie, troubles œsophagiens (dont œsophage de Barrett), gastrite, duodénite ou ulcères.

Les études cliniques à grande échelle n'ont pas révélé de risque accru d'ulcère gastrique et duodénal, mais de rares cas ont été signalés en pharmacovigilance, dont certains cas graves ayant entraîné des complications.

Troubles ophtalmiques

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

Populations particulières

Grossesse:

L'alendronate monosodique n'a pas été étudié durant la grossesse et ne devrait pas être utilisé dans ce contexte.

Allaitement:

L'alendronate monosodique n'a pas été étudié durant l'allaitement et ne devrait pas être utilisé dans ce contexte.

Pédiatrie (< 18 ans):

L'alendronate monosodique n'est pas indiqué chez les enfants.

Gériatrie (≥ 65 ans):

Dans les études cliniques, on n'a observé aucune différence d'efficacité et d'innocuité d'alendronate monosodique en fonction de l'âge.

Surveillance et analyses de laboratoire:

Sans objet.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Réactions indésirables rapportées au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, la fréquence des réactions indésirables pourrait y différer de celle observée en pratique. Cette fréquence ne saurait être comparée à celle obtenue lors d'essais cliniques sur un autre produit. Les informations provenant d'essais cliniques permettent de relever les effets secondaires liés au médicament et de donner une idée approximative de leur fréquence

Dans les études cliniques, l'alendronate monosodique était généralement bien toléré. Au cours d'études Durant ≤ 5 ans, les réactions indésirables, généralement légères, ne nécessitaient généralement pas

l'arrêt du traitement.

L'innocuité de l'alendronate monosodique a été évaluée lors d'études cliniques regroupant environ 7 200 femmes ménopausées.

Traitement de l'ostéoporose

Femmes ménopausées

Dans deux études multicentriques de trois ans (l'une américaine et l'autre internationale), à double insu, contrôlées par placebo, à protocole presque identique, regroupant 994 femmes ménopausées, le profil d'innocuité global de l'alendronate à raison de 10 mg/jour était semblable à celui du placebo. Le taux d'abandon par suite de réaction indésirable clinique était de 4,1 % chez les 196 patientes sous alendronate monosodique à 10 mg/jour et de 6,0 % chez les 397 patientes sous placebo.

Le tableau suivant présente les réactions indésirables, peut-être, probablement ou certainement reliées au médicament d'après les chercheurs, survenues à fréquence ≥ 1 % sous alendronate (10 mg/jour) et sous placebo.

**Réactions indésirables reliées au médicament*
signalées chez ≥ 1 % des patientes traitées
pour ostéoporose**

| | Alendronate 10 mg/jour % (n = 196) | Placebo % (n = 397) |
|--|---|------------------------------------|
| Appareil digestif | | |
| Douleur abdominale | 6,6 | 4,8 |
| Nausée | 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 |
| Ulcères de l'œsophage | 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 ou articulations) | 4,1 | 2,5 |
| Crampe musculaire | 0,0 | 1,0 |
| Système nerveux/psychiatrie | | |
| Céphalée | 2,6 | 1,5 |
| Étourdissements | 0,0 | 1,0 |
| Organes des sens | | |
| Dysgueusie | 0,5 | 1,0 |

* Peut-être, probablement ou certainement reliés au médicament, d'après les chercheurs.

Une patiente sous alendronate monosodique à raison de 10 mg/jour, qui avait des antécédents d'ulcère gastroduodénal et de gastrectomie et qui recevait également de l'aspirine (AAS), a présenté un ulcère anastomotique accompagné d'hémorragie légère, qui a été attribué au médicament. On a cessé d'administrer l'aspirine et l'alendronate, et la patiente s'est rétablie.

Durant la phase de prolongation de 2 ans (4^e et 5^e années de traitement) des deux études citées, le profil d'innocuité global de l'alendronate monosodique à raison de 10 mg/jour était semblable à celui observé durant la phase de 3 ans contrôlée par placebo. De plus, le taux d'interruption du traitement par suite de réaction indésirable, sous l'alendronate monosodique à 10 mg/jour, était similaire à celui observé durant les 3 premières années de l'étude.

Dans l'étude FIT (*Fracture Intervention Trial*), la fréquence d'interruption du traitement par suite de réaction indésirable clinique était de 9,1 % chez les 3 236 patientes sous alendronate à raison de 5 mg/jour durant 2 ans, puis de 10 mg/jour durant 1 ou 2 autres années, et de 10,1 % chez les 3 223 patientes sous placebo. Le taux d'interruption du traitement par suite de réaction indésirable au tube digestif supérieur était de 3,2 % sous alendronate et de 2,7 % sous placebo. Le profil global de réactions indésirables était semblable à celui observé dans les autres études sur l'alendronate monosodique à raison de 5 ou 10 mg/jour.

Lors d'une étude multicentrique à double insu d'un an, le profil global d'innocuité et de tolérance de l'alendronate monosodique à raison de 70 mg/semaine était semblable à celui de l'alendronate monosodique à raison de 10 mg, administré une fois par jour. Le tableau suivant présente les réactions indésirables, peut-être, probablement ou certainement reliées au médicament, d'après les chercheurs, survenus à fréquence ≥ 1 % sous alendronate monosodique à 70 mg/semaine et sous alendronate monosodique à 10 mg/jour :

Réactions indésirables reliées au médicament*
signalées chez ≥ 1 % des patientes traitées
pour ostéoporose

| | Alendronate 70 mg 1 fois/semaine % | Alendronate 10 mg/jour % |
|--|--|--------------------------------|
| | (n = 519) | (n = 370) |
| Appareil digestif | | |
| 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 ou articulations) | 2,9 | 3,2 |
| Crampes musculaires | 0,2 | 1,1 |

* Peut-être, probablement ou certainement reliés au médicament, d'après les chercheurs.

Hommes

Dans deux études multicentriques à double insu, contrôlées par placebo, menées chez des hommes (une étude de deux ans sur l'alendronate monosodique à 10 mg/jour [n = 146] et une étude d'un an sur l'alendronate monosodique à 70 mg à prise hebdomadaire [n = 109]), le profil d'innocuité du médicament était globalement semblable à celui observé chez les femmes ménopausées. Le taux d'abandon par suite de réaction indésirable clinique, qui était de 2,7 % sous alendronate monosodique à 10 mg/jour (contre 10,5 % sous placebo), atteignait 6,4 % sous alendronate monosodique à 70 mg à prise hebdomadaire (contre 8,6 % sous placebo).

Autres études chez l'homme et la femme

Dans une étude endoscopique de 10 semaines sur des patients des deux sexes (n = 277; 55 ans en moyenne), on n'observait aucune différence de fréquence des lésions du tube digestif supérieur entre les patients sous l'alendronate monosodique à 70 mg une fois par semaine et les patients sous placebo.

De plus, lors d'une étude d'un an sur des patients des deux sexes (n = 335; 50 ans en moyenne), le profil d'innocuité et de tolérance global de l'alendronate monosodique à 70 mg une fois par semaine était semblable à celui du placebo, et ne montrait pas de différence entre les sexes.

Prise concomitante d'hormonothérapie de remplacement

Lors de deux études (l'une d'un an, l'autre de deux ans) sur l'ostéoporose postménopausique (n = 853 au total), le profil d'innocuité et de tolérance d'alendronate monosodique à 10 mg/jour en association avec une hormonothérapie de remplacement ± progestérone (n = 354) était similaire à celui observé avec chaque traitement séparément.

Prévention et traitement de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes

Lors de deux études cliniques multicentriques à double insu d'un an, contrôlées par placebo, auprès de patients recevant des corticoïdes, le profil d'innocuité et de tolérance global de l'alendronate monosodique à 5 mg ou 10 mg/jour était généralement semblable à celui observé sous placebo. Le tableau suivant présente les réactions indésirables peut-être, probablement ou certainement liées au médicament, d'après les chercheurs, survenus à fréquence $\geq 1\%$ sous alendronate monosodique à 5 ou 10 mg/jour et sous placebo.

**Réactions indésirables liées au médicament*
signalées chez $\geq 1\%$ des patientes
traitées pour ostéoporose induite par les corticoïdes**

| | Alendronate 10 mg/jour % (n = 157) | Alendronate 5 mg/jour % (n = 161) | Placebo % (n = 159) |
|---|---|--|---------------------------|
| Appareil gastro-intestinal | | | |
| Douleur abdominale | 3,2 | 1,9 | 0,0 |
| Régurgitation acide | 2,5 | 1,9 | 1,3 |
| Constipation | 1,3 | 0,6 | 0,0 |
| Mélaena | 1,3 | 0,0 | 0,0 |
| Nausées | 0,6 | 1,2 | 0,6 |
| Diarrhée | 0,0 | 0,0 | 1,3 |
| Système nerveux/ troubles psychiatriques | | | |
| Céphalées | 0,6 | 0,0 | 1,3 |

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

Le profil d'innocuité et de tolérance global, chez les patients ayant poursuivi le traitement pendant 2 ans lors des études sur le traitement de l'ostéoporose induite par les corticoïdes, concorde avec celui observé la première année.

Réactions indésirables moins fréquentes lors des essais cliniques (< 1 %)

Peau : éruption cutanée et érythème.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Épreuves de laboratoire

Lors d'études cliniques multicentriques contrôlées, à double insu, on a observé des cas de baisse légère, transitoire et asymptomatique du taux sérique de calcium et de phosphore chez environ 18 % et 10 %, respectivement, des patients sous alendronate monosodique, contre environ 12 % et 3 % des patients sous placebo. Toutefois, la fréquence de baisse du taux sérique de calcium à < 8,0 mg/dl (2,0 mM) et du taux de phosphore à \leq 2,0 mg de phosphore élémentaire/dl (0,65 mM) était similaire dans les deux groupes.

Lors d'une petite étude ouverte à doses plus élevées (80 mg/jour), certains patients ont présenté une augmentation des transaminases. Toutefois, on n'observait pas d'augmentation de ce type sous 40 mg/jour. Ces anomalies n'étaient accompagnées d'aucune évidence de toxicité à portée clinique.

On a rapporté de rares cas de leucémie avec d'autres bisphosphonates. Aucun lien de cause à effet n'a été établi, ni avec le traitement, ni avec l'affection sous-jacente du patient.

Réactions indésirables rapportées en pharmacovigilance

Les réactions indésirables suivantes ont été rapportées 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; oedème périphérique.

Dents : ostéonécrose localisée de la mâchoire, généralement associée à une infection locale (y compris une ostéomyélite) et/ou à l'extraction d'une dent, accompagnées d'un retard de guérison (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Appareil digestif : Œsophagite, érosions et ulcères œsophagiens, sténose ou de perforation de l'œsophage et ulcération oropharyngée. Ulcère gastrique ou duodénal, parfois graves et pouvant entraîner des complications (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Appareil locomoteur : Douleurs osseuses, articulaires ou musculaires, parfois graves ou invalidantes; oedème articulaire, fractures de la diaphyse fémorale liées à des traumatismes légers (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Système nerveux : Étourdissements, vertiges, dysgueusie.

Peau : Éruption cutanée (parfois par photosensibilité), prurit, alopecie; rares réactions cutanées graves dont syndrome de Stevens-Johnson et épidermolyse bulleuse toxique.

Organe des sens : Uvéite, de sclérite et d'épisclérite; ostéonécrose du conduit auditif externe (cholestéatome).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Généralités

Les études animales ont démontré que l'alendronate monosodique se concentre fortement dans l'os et n'est présent qu'en infimes quantités dans les tissus mous. Aucun dérivé n'a été décelé. Bien que l'alendronate monosodique soit lié à 78 % aux protéines plasmatiques chez l'humain, sa concentration plasmatique, après administration orale, est si faible qu'il n'occupe qu'une petite fraction des sites de fixation aux protéines plasmatiques; le médicament risque donc peu d'affecter la liaison d'autres médicaments. L'alendronate monosodique n'est pas excrété par les systèmes rénaux de transport acido-basique chez le rat; il risque donc peu d'affecter l'excrétion d'autres médicaments à travers ces systèmes chez l'humain. En résumé, l'alendronate monosodique risque peu de produire des interactions médicamenteuses, d'après ses effets sur la liaison aux protéines, l'excrétion rénale ou la biotransformation d'autres médicaments.

Interactions avec des médicaments

Les suppléments de calcium, les antiacides, d'autres cations polyvalents et d'autres médicaments administrés par voie orale affectent probablement l'absorption d'alendronate monosodique en cas de prise simultanée. Les patients doivent donc attendre au moins une demi-heure, après avoir pris alendronate monosodique, avant de prendre un autre médicament par voie orale.

La ranitidine, administrée par voie intraveineuse, double la biodisponibilité de l'alendronate monosodique administré par voie orale. On ignore toutefois la portée clinique de cette biodisponibilité accrue. On ignore également si une augmentation analogue se produit sous anti-H₂ par voie orale. Aucune autre étude spécifique d'interaction médicamenteuse n'a été effectuée.

L'utilisation concomitante d'hormonothérapie de remplacement (oestrogènes ± progestérone) et d'alendronate monosodique a été évaluée dans deux études cliniques, l'une d'un an et l'autre de deux ans, sur l'ostéoporose postménopausique. L'association d'alendronate monosodique et d'hormonothérapie de remplacement augmentait le gain de masse osseuse et le ralentissement du renouvellement osseux, par rapport à l'un ou l'autre des traitements en monothérapie. Lors de ces études, le profil d'innocuité et de tolérance de l'association était similaire à celui de chacun des traitements pris séparément (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables rapportées au cours des essais cliniques, Administration concomitante d'hormonothérapie de remplacement). La taille de ces études ne permettait pas, toutefois, d'évaluer l'efficacité de l'association médicamenteuse à réduire les fractures, et aucune différence significative de fréquence des fractures n'a été observée entre les groupes de traitement.

Aucune étude spécifique d'interaction médicamenteuse n'a été effectuée. Toutefois, alendronate monosodique a été utilisé avec de nombreux médicaments courants dans des études sur l'ostéoporose chez l'homme, sur l'ostéoporose postménopausique et sur l'ostéoporose

induite par les corticoïdes, sans que l'on observe d'interactions médicamenteuses nuisibles.

Dans les études cliniques, la fréquence des réactions indésirables du tube digestif supérieure était plus élevée chez les patients recevant de l'alendronate monosodique à >10 mg/jour et de l'aspirine. Ce phénomène ne s'est pas reproduit lors d'une étude sur l'alendronate monosodique à prise hebdomadaire (70 mg).

L'alendronate monosodique peut être administré avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Dans une étude clinique contrôlée de 3 ans (n = 2 027) où la plupart des patientes prenaient un AINS, la fréquence des réactions indésirables du tube digestif supérieure, sous alendronate à 5 ou 10 mg/jour, était semblable à celle observée sous placebo. Toutefois, les AINS produisant de l'irritation gastro-intestinale, on doit user de prudence avec ces médicaments lors de traitement concomitant avec l'alendronate monosodique.

Interactions avec des aliments

Aliments et boissons autres que l'eau plate peuvent réduire de beaucoup l'absorption et l'efficacité de l'alendronate monosodique. Ce dernier, doit être pris au moins une demi-heure avant la première prise d'aliments, de boissons ou de médicaments de la journée, uniquement avec de l'eau plate (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration).

Interactions avec des plantes médicinales

Les plantes médicinales peuvent nuire à l'absorption de l'alendronate monosodique. Ce dernier, doit être pris au moins 30 minutes avant tout extrait de plante médicinale.

Interactions avec des épreuves de laboratoire

On n'a établi aucune interaction avec des épreuves de laboratoire.

Interactions avec des habitudes de vie

Aucune étude sur la conduite automobile ou l'utilisation de machines n'a été effectuée. Toutefois, certains des effets secondaires rapportés avec l'alendronate monosodique (p. ex. : étourdissement, vertige, troubles visuels et douleurs intenses aux os, aux muscles ou aux articulations) pourraient affecter la conduite automobile ou l'utilisation de machines. La réaction à l'alendronate monosodique peut varier d'une personne à l'autre.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie usuelle

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

La posologie recommandée est de :

- Un comprimé de 70 mg, une fois par semaine
- ou
- Un comprimé de 10 mg, une fois par jour.

Traitement et prévention de l'ostéoporose induite par les corticoïdes (hommes et femmes)

La posologie recommandée est de 5 mg, une fois par jour, sauf chez les femmes ménopausées ne prenant aucun oestrogène, chez lesquelles on recommande 10 mg, une fois par jour.

La durée optimale du traitement de l'ostéoporose par des 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 de Sandoz Alendronate.

Ajustement posologique

Aucun ajustement posologique n'est requis en gériatrie ni en présence d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine de 0,58 à 1 ml/s [35 à 60 ml/min]). Sandoz Alendronate n'est pas recommandé en présence d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 0,58 ml/s [< 35 ml/min]), puisque l'on manque d'expérience dans ce contexte.

Dose manquée

En cas d'oubli d'une dose hebdomadaire Sandoz Alendronate à 70 mg, les patients doivent, lorsqu'ils s'en souviennent, la prendre le lendemain au lever. Ils ne doivent pas prendre deux doses le même jour, mais reprendre l'horaire prévu d'une prise par semaine, au jour prévu.

Administration

Sandoz Alendronate doit être pris au moins une demi-heure avant la première prise d'aliments, de boissons ou de médicaments de la journée, uniquement avec de l'eau plate. Les boissons autres que l'eau plate (même l'eau gazeuse), les aliments et certains médicaments peuvent diminuer l'absorption de Sandoz Alendronate (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Le fait d'attendre moins d'une demi-heure réduira l'efficacité de l'alendronate monosodique, en diminuant son absorption.

Il faut prendre Sandoz Alendronate au lever seulement. Pour faciliter le passage du médicament jusqu'à l'estomac, afin de réduire le risque d'irritation oesophagienne, il faut avaler le comprimé de Sandoz Alendronate avec un grand verre d'eau (200-250 ml). Les patients ne doivent pas s'allonger avant 30 minutes, ni avant d'avoir pris leur premier repas de la journée. Ils ne doivent pas prendre Sandoz Alendronate au coucher, ni avant le lever. Les patients doivent savoir que le risque de troubles oesophagiens augmente à défaut de suivre ces recommandations (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les patients dont l'apport alimentaire est insuffisant doivent recevoir des suppléments de calcium et de vitamine D.

Aucune étude spécifique n'a évalué le remplacement par l'alendronate monosodique d'un autre traitement médicamenteux contre l'ostéoporose. Toutefois, aucun effet négatif n'a été signalé (ou n'est théoriquement prévisible) chez des patients ayant reçu d'autres médicaments contre l'ostéoporose.

SURDOSAGE

| |
|---|
| En cas de surdosage soupçonné, contactez le centre antipoison le plus proche. |
|---|

On ne dispose d'aucune donnée précise sur le traitement du surdosage d'alendronate monosodique. Hypocalcémie, hypophosphatémie et réactions indésirables du tube digestif

supérieur (p. ex.: malaises d'estomac, pyrosis, œsophagite, gastrite ou ulcère) peuvent survenir après un surdosage oral. On doit administrer du lait ou des antiacides, pour fixer l'alendronate. Le risque d'irritation œsophagienne impose de ne pas provoquer de vomissements, et de maintenir le patient en position verticale (debout ou assis).

La dialyse est inutile.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'alendronate monosodique est un bisphosphonate, inhibiteur puissant et spécifique de la résorption ostéoclastique. Les bisphosphonates, analogues synthétiques du pyrophosphate, se fixent à l'hydroxyapatite du tissu osseux.

Pharmacodynamie

L'alendronate monosodique est un bisphosphonate. Il se fixe à l'hydroxyapatite du tissu osseux et inhibe spécifiquement l'activité des ostéoclastes, cellules responsables de la résorption osseuse. L'alendronate ralentit la résorption osseuse sans effet direct sur la formation osseuse. Toutefois, le résultat final est une diminution de la formation osseuse, puisque résorption et formation osseuse sont couplées dans le renouvellement osseux.

Ostéoporose postménopausique

L'ostéoporose est caractérisée par une baisse de masse osseuse, ce qui augmente le risque de fracture. Le diagnostic repose sur : masse osseuse faible, présence de fractures à la radiographie, antécédents de fractures ostéoporotiques, diminution de la taille ou hypercyphose (résultant de fractures vertébrales). L'ostéoporose, qui touche les deux sexes, est plus fréquente chez la femme après la ménopause, alors que le renouvellement osseux s'intensifie et que la vitesse de résorption osseuse dépasse la vitesse de formation. Il en résulte une perte osseuse graduelle qui produit une ostéoporose chez de nombreuses femmes de plus de 50 ans. Les conséquences fréquentes de l'ostéoporose sont les fractures des vertèbres, de la hanche et du poignet. Entre 50 et 90 ans, le risque de fracture de la hanche est multiplié par 50 et le risque de fracture vertébrale, par 15 à 30, chez la femme de race blanche. On estime que 40 % environ des femmes de 50 ans subiront, au moins une fracture ostéoporotique à une vertèbre, à la hanche ou au poignet. Les fractures de la hanche, plus particulièrement, ont d'importantes répercussions sur la morbidité, l'invalidité et la mortalité.

L'alendronate par voie orale (5, 20 et 40 mg/jour durant 6 semaines), chez la femme ménopausée produit des changements biochimiques indiquant une inhibition de l'ostéorésorption, proportionnelle à la dose, dont : réduction du calcium urinaire et des marqueurs urinaires de la dégradation du collagène de l'os (désoxypyridinoline et N-téloptides à liens entrecroisés du collagène de type I). Ces paramètres biochimiques tendent vers les valeurs de départ dès 3 semaines après arrêt de l'alendronate et atteignent des valeurs similaires à celles observées sous placebo après 7 mois.

Le traitement à long terme de l'ostéoporose par l'alendronate monosodique à 10 mg/jour durant ≤ 5 ans diminue l'excrétion urinaire des marqueurs biologiques de l'ostéorésorption (désoxypyridinoline et N-téloptides à liens entrecroisés du collagène de

type I), d'environ 50 % et 70 %, respectivement, jusqu'aux valeurs normales observées avant la ménopause. On observait une réduction analogue sous alendronate monosodique à 5 mg/jour lors d'études sur la prévention de l'ostéoporose. La baisse de résorption osseuse indiquée par ces marqueurs apparaissait déjà après 1 mois de traitement et atteignait, après 3 à 6 mois, un plateau qui se maintenait durant tout le traitement par alendronate monosodique. Lors des études sur le traitement de l'ostéoporose, l'alendronate monosodique à 10 mg/jour diminuait le taux des marqueurs de l'ostéof ormation (ostéocalcine et phosphatase alcaline osseuse) d'environ 50 % et la phosphatase alcaline totale, de 25-30 %; un plateau était atteint après 6 à 12 mois. Lors des études sur la prévention de l'ostéoporose, l'alendronate monosodique à 5 mg/jour diminuait le taux d'ostéocalcine et de phosphatase alcaline totale d'environ 40 % et 15 %, respectivement. On observait une baisse similaire de la vitesse du renouvellement osseux sous alendronate monosodique à 70 mg, une fois par semaine, dans une étude d'un an sur le traitement de l'ostéoporose postménopausique. Ces données montrent que la vitesse de renouvellement osseux atteignait un nouvel état d'équilibre, malgré l'accumulation graduelle d'alendronate monosodique dans l'os.

L'inhibition de la résorption osseuse, sous alendronate monosodique, produit également une réduction asymptotique du taux sérique de calcium et de phosphore. Dans les études au long cours, on observait une baisse, par rapport au départ, du taux sérique de calcium (environ 2 %) et de phosphore (environ 4 % à 6 %) dès le premier mois sous alendronate monosodique à 10 mg/jour. Aucune baisse additionnelle du taux sérique de calcium n'était observée durant les 5 ans du traitement; le taux sérique de phosphore, par contre, revenait vers les valeurs de départ entre la troisième et la cinquième année de l'étude. On observait des baisses similaires sous alendronate monosodique à 5 mg/jour. Dans une étude d'un an sous alendronate monosodique à 70 mg, une fois par semaine, on observait des baisses après 6 et 12 mois. La baisse du phosphore sérique refléterait non seulement un bilan osseux positif dû à l'alendronate monosodique, mais également une baisse de la réabsorption rénale du phosphore.

Ostéoporose chez l'homme

La prévalence de l'ostéoporose est moindre chez l'homme que chez la femme ménopausée; néanmoins, un pourcentage considérable des fractures ostéoporotiques survient chez l'homme. La prévalence des déformations vertébrales semble similaire chez l'homme et la femme. Chez l'homme, le traitement de l'ostéoporose par l'alendronate monosodique à 10 mg/jour durant 2 ans abaissait d'environ 60 % le taux d'excrétion urinaire des N-télopeptides à liens entrecroisés du collagène de type I et d'environ 40 % la phosphatase alcaline osseuse. On observait des baisses similaires chez les hommes atteints d'ostéoporose recevant de l'alendronate monosodique à 70 mg, une fois par semaine, dans le cadre d'une étude d'un an.

Ostéoporose induite par les corticoïdes

L'utilisation prolongée de corticoïdes est fréquemment associée à l'apparition d'ostéoporose et de fractures ostéoporotiques (surtout : vertèbres, hanche et côtes), quels que soient l'âge et le sexe. L'ostéoporose résulte d'une inhibition de la formation osseuse et d'une accélération de la résorption osseuse, avec pour conséquence une perte osseuse nette. L'alendronate monosodique ralentit la résorption osseuse sans inhiber directement la formation osseuse.

Dans des études cliniques ≤ 2 ans, l'alendronate monosodique à 5 ou 10 mg/jour abaissait

d'environ 60 % le taux des N-télopeptides à liens entrecroisés du collagène de type I (marqueur de résorption osseuse) et diminuait le taux sérique de phosphatase alcaline osseuse et de phosphatase alcaline totale (marqueurs de formation osseuse) d'environ 15 % à 30 % et 8 % à 18 %, respectivement. L'alendronate monosodique à 5 ou 10 mg/jour, en inhibant la résorption osseuse, produisait une réduction asymptotique du taux sérique de calcium d'environ 1 % à 2 % et du taux sérique de phosphore d'environ 1 % à 8 %.

Pharmacocinétique

Résumé des paramètres pharmacocinétiques dans une population normale

| | Moyenne | Intervalle de confiance à 90 % |
|---|--------------------|--------------------------------|
| Biodisponibilité absolue du comprimé de 5 mg, pris 2 heures avant le premier repas de la journée | 0,63 % (femmes) | (0,48, 0,83) |
| Biodisponibilité absolue du comprimé de 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 de 40 mg, pris 2 heures avant le premier repas de la journée | 0,60 % (femmes) | (0,46, 0,78) |
| Biodisponibilité absolue du comprimé de 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 :

Par rapport à une dose intraveineuse de référence, la biodisponibilité moyenne de l'alendronate chez la femme atteignait 0,64 % à raison de 5 mg à 70 mg par voie orale après jeûne d'une nuit et deux heures avant un déjeuner standardisé. La biodisponibilité orale du comprimé de 10 mg atteignait 0,59 % chez l'homme.

Une étude portant sur l'effet de l'horaire des repas sur la biodisponibilité de l'alendronate a été menée auprès de 49 femmes ménopausées. La biodisponibilité de l'alendronate diminuait d'environ 40 % lorsqu'une dose de 10 mg était prise 0,5 heure ou 1 heure avant un déjeuner standardisé, par rapport à la prise 2 heures avant de manger. Lors d'études sur l'alendronate dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose, le médicament était efficace lorsque pris au moins 30 minutes avant le déjeuner.

La biodisponibilité de l'alendronate, pris en même temps qu'un déjeuner standardisé ou moins de 2 heures après, était négligeable. L'administration concomitante d'alendronate et de café ou de jus d'orange réduisait la biodisponibilité d'environ 60 %.

Chez des sujets sains, la prednisone orale à 20 mg, 3 fois par jour durant 5 jours, n'affectait pas de manière cliniquement significative la biodisponibilité orale de l'alendronate (augmentation moyenne de 20 % à 44 %).

Distribution :

Des études précliniques (sur le rat mâle) ont montré que l'alendronate est présent temporairement dans les tissus mous après administration IV de 1 mg/kg; il est ensuite rapidement redistribué vers les os ou excrété dans l'urine. Le volume de distribution moyen à l'équilibre, excluant le tissu osseux, atteint au moins 28 L chez l'humain. La concentration du médicament dans le plasma, après administration orale à dose thérapeutique, est trop faible (<5 ng/ml) pour être décelée. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 78 %.

Biotransformation :

Aucune donnée n'indique que l'alendronate subisse une biotransformation chez l'humain et l'animal.

Excrétion :

Après dose I.V. unique d'alendronate marqué au C¹⁴, environ 50 % de la radioactivité était excrétée dans l'urine en 72 heures et on retrouvait au plus une quantité minime de radioactivité dans les fèces. Après dose I.V. unique de 10 mg, la clairance rénale de l'alendronate atteignait 71 ml/min, la clairance générale ne dépassait pas 200 ml/min, et la concentration plasmatique baissait de plus de 95 % en 6 heures. On estime la demi-vie terminale chez l'humain à plus de 10 ans, résultat probable d'une lente libération d'alendronate à partir du squelette. Par conséquent, on estime qu'après 10 ans sous alendronate à 10 mg/jour par voie orale, la quantité d'alendronate libérée chaque jour du squelette correspondrait à environ 25 % de la quantité absorbée à partir du tube digestif.

Populations particulières et états pathologiques**Pédiatrie :**

La biodisponibilité orale de l'alendronate monosodique chez l'enfant (4-16 ans) atteint d'ostéogenèse imparfaite est semblable à celle observée chez l'adulte; toutefois, l'alendronate monosodique n'est pas indiqué chez l'enfant (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie).

Gériatrie :

La biodisponibilité et l'élimination (excrétion urinaire) en gériatrie (>65 ans) est semblable à celle observée chez l'adulte jeune. Aucun ajustement posologique n'est requis (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Sexe :

La biodisponibilité d'une dose I.V. et la proportion de la dose excrétée dans l'urine sont similaires chez les deux sexes.

Race :

Les différences de pharmacocinétique liées à l'origine raciale n'ont pas été étudiées.

Insuffisance hépatique :

Les données montrant que l'alendronate ne subit pas de biotransformation et n'est pas excrété dans la bile, aucune étude n'a été menée en présence d'insuffisance hépatique. Aucun ajustement

posologique n'est requis.

Insuffisance rénale :

Les études précliniques montrent que, chez le rat en insuffisance rénale, la quantité de médicament retrouvée dans le plasma, les reins, la rate et les tibias augmente. Chez des témoins sains, le médicament non absorbé par le tissu osseux est rapidement excrété dans l'urine. Aucun signe de saturation du captage osseux du médicament n'était observé après 3 semaines de traitement où une dose totale de 35 mg/kg I.V. avait été administrée à de jeunes rats mâles. Aucune donnée clinique n'est disponible, mais il est probable que chez l'animal, l'élimination de l'alendronate par le rein diminue dans l'insuffisance rénale. Par conséquent, on doit s'attendre à une accumulation plus importante d'alendronate dans l'os en présence d'insuffisance rénale.

Aucun ajustement posologique n'est requis dans l'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine entre 0,58 et 1 ml/s [35 et 60 ml/min]). L'alendronate n'est pas recommandé en présence d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 0,58 ml/s [< 35 ml/min]), par suite du manque d'expérience dans ce contexte.

RANGEMENT ET STABILITÉ

Ranger à température ambiante 15 °C à 30 °C

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque comprimé de Sandoz Alendronate contient 13,05 mg ou 91,37 mg d'Alendronate Sodique trihydraté, à savoir l'équivalent molaire de 10 mg et 70 mg, respectivement, d'alendronate monosodique. Les ingrédients non médicinaux sont les suivants: cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose anhydre et stéarate de magnésium.

Les comprimés de Sandoz Alendronate ne contiennent pas de gluten.

FORMES PHARMACEUTIQUES OFFERTES:

Sandoz Alendronate 10 mg : chaque comprimé blanc à blanc cassé, ovale, biconvexe, gravé '10' sur un côté et aucune inscription sur l'autre côté. Offert en plaquettes alvéolées de 28 comprimés.

Sandoz Alendronate 70 mg : chaque comprimé blanc à blanc cassé, ovale, biconvexe, gravé '70' sur un côté et aucune inscription sur l'autre côté. Offert en plaquettes alvéolées de 4 comprimés.

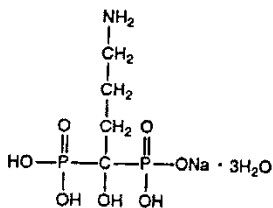
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Produit actif

| | |
|-------------------------------|--|
| Dénomination internationale : | alendronate monosodique |
| Noms chimiques : | Phosphonic acid, (4-amino-1-hydroxybutylidene) bis-, monosodium salt, trihydrate Sodium trihydrogen (4-amino-1-hydroxybutylidene) diphosphonate, trihydrate |
| Formule moléculaire: | $C_4H_{12}NNaO_7P_2 \cdot 3H_2O$ |
| Poids moléculaire : | 325,12 g/mol |

Structure moléculaire :



Propriétés physicochimiques : L'alendronate est une poudre blanche, cristalline, non hygroscopique, soluble dans l'eau, très légèrement soluble dans l'alcool et presque insoluble dans le chloroforme.

ESSAIS CLINIQUES

Biodisponibilité comparée

Deux études de biodisponibilité comparée ont été menées auprès de volontaires sains. Les résultats obtenus sont résumés dans les tableaux ci-dessous:

| Acid Alendronique (1 x 10 mg comprimés) Moyenne Géométrique Moyenne Arithmétique (CV%) (n = 86 observations) | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|---|---|
| Paramètre | Test ^{**} | Reference ⁺ | % Rapport de moyennes géométriques des moindres carrés [#] | Intervalle de confiance à 90 % [#] |
| AUC _T (ng.h/mL) | 13.475 15.903 (65.7%) | 13.475 15.126 (49.0%) | 99.4 | 88.66-111.55% |
| AUC _I (ng.h/mL) | 14.155 16.701 (65.6%) | 14.242 16.047 (50.1%) | 98.8 | 88.01-110.98% |
| C _{max} (ng/mL) | 4.873 5.696 (70.3%) | 4.674 5.236 (48.2%) | 101.4 | 90.23-113.99% |
| T _{max} ^{&} (h) | 1.000 (0.250-3.000) | 1.125 (0.500 – 3.000) | | |
| T _{1/2} ^{\$} (h) | 5.227 (73.4%) | 5.699 (88.3%) | | |
| [*] Sandoz Alendronate comprimés 10 mg (Sandoz Canada Inc.) ⁺ Fosamax comprimés 10 mg (Merck Frosst Canada Ltd., Canada) ^{&} Exprimé comme la médiane (moyenne) seulement ^{\$} Exprimé comme la moyenne arithmétique (CV%) seulement [#] n = 85 observations | | | | |

| Acid Alendronique (1 x 70 mg comprimés) Moyenne Géométrique Moyenne Arithmétique (CV%) (n = 102 observations) | | | | |
|--|----------------------------|----------------------------|---|---|
| Paramètre | Test ^{**} | Reference ⁺ | % Rapport de moyennes géométriques des moindres carrés [#] | Intervalle de confiance à 90 % [#] |
| AUC _T (ng.h/mL) | 100.941 127.421 (70.9%) | 94.242 122.633 (77.7%) | 107.1 | 96.35-119.12% |
| AUC _I (ng.h/mL) | 107.056 135.221 (71.0%) | 100.012 130.502 (77.6%) | 106.6 | 95.96-118.45% |
| C _{max} (ng/mL) | 34.168 43.706 (80.7%) | 32.450 41.872 (82.0%) | 105.4 | 94.60-117.50% |
| T _{max} ^{&} (h) | 1.250 (0.250-2.500) | 1.000 (0.250 – 2.500) | | |
| T _{1/2} ^{\$} (h) | 6.006 (46.1%) | 5.791 (57.5%) | | |
| [*] Sandoz Alendronate comprimés 70 mg (Sandoz Canada Inc.) ⁺ Fosamax comprimés 70 mg (Merck Frosst Canada Ltd., Canada) ^{&} Exprimé comme la médiane (moyenne) seulement ^{\$} Exprimé comme la moyenne arithmétique (CV%) seulement [#] n = 101 observations | | | | |

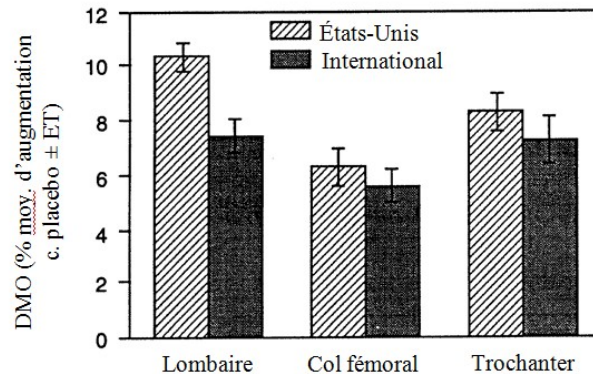
Traitement de l'ostéoporose

Ostéoporose postménopausique

Effets sur la densité minérale osseuse

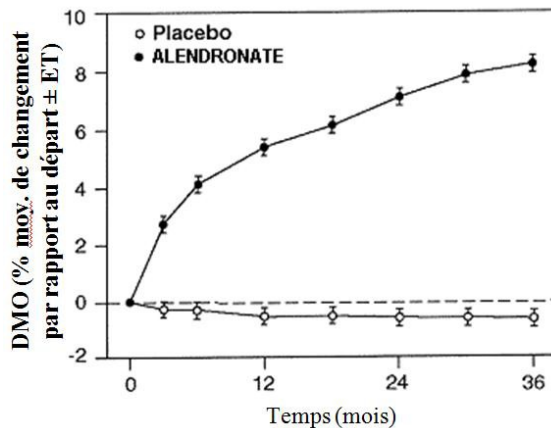
L'efficacité de l'alendronate monosodique à 10 mg/jour, chez la femme ménopausée de 44 à 84 ans atteinte d'ostéoporose (densité minérale osseuse [DMO] de la colonne lombaire inférieure d'au moins 2 écarts types [É.T.] à la valeur moyenne avant la ménopause), a été démontrée dans 4 études cliniques à double insu, contrôlées par placebo, de 2 ou 3 ans. Deux de ces études étaient de vastes études multicentriques de 3 ans, au protocole quasi identique, l'une menée aux États-Unis auprès de 478 patientes et l'autre dans 15 pays auprès de 516 patientes. Le graphique suivant montre l'augmentation moyenne de la DMO lombaire, du col fémoral et du trochanter après 3 ans sous alendronate monosodique à 10 mg/jour, par rapport aux valeurs obtenues sous placebo.

Études sur le traitement de l'ostéoporose postménopausique
Augmentation de la DMO alendronate monosodique
10 mg/jour après 3 ans



Dans l'ensemble de ces études, après 3 ans, la DMO lombaire, du col fémoral et du trochanter diminuait significativement, de 0,65 % à 1,16 %, sous placebo. Une augmentation très significative, par rapport au départ et par rapport au placebo, était obtenue sous l'alendronate monosodique à 10 mg/jour, à chacun des sites de mesure dans chaque étude. La DMO du squelette entier augmentait également de façon significative dans les deux études, ce qui suggère que l'augmentation de la masse osseuse du rachis et de la hanche ne s'exerce pas au détriment d'autres régions du squelette. L'augmentation de la DMO apparaissait dès le 3^e mois et persistait durant les 3 ans de l'étude (figure suivante : résultats à la colonne lombaire). Durant la phase de prolongation de 2 ans de ces études, l'alendronate monosodique à 10 mg/jour entraînait une augmentation soutenue de la DMO lombaire et du trochanter (augmentation additionnelle absolue de 0,94 % à la colonne lombaire et de 0,88 % au trochanter, entre la 3^e et la 5^e année). La DMO du col fémoral, de l'avant-bras et de l'ensemble du squelette se maintenait. Donc, l'alendronate monosodique renverse la progression de l'ostéoporose. L'efficacité de l'alendronate monosodique est indépendante de l'âge, de la race, de la vitesse de renouvellement de l'os au départ, du bilan rénal et de la prise concomitante de nombreux médicaments d'usage courant.

Traitement de l'ostéoporose postménopausique
Variation dans le temps de l'effet Alendronate
Monosodique,
10 mg/jour c. placebo
Variation (%) de la DMO lombaire par rapport au départ



Dans une autre étude, l'alendronate monosodique à 10 mg/jour durant 2 ans provoquait une augmentation hautement significative de la DMO du rachis, du col fémoral, du trochanter et du squelette entier, par rapport à celles observées sous placebo ou sous calcitonine de saumon en vaporisation nasale à 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/jour (n = 370) a été démontrée dans une étude multicentrique à double insu d'un an, sur l'ostéoporose postménopausique. L'augmentation moyenne de la DMO lombaire après un an, par rapport au départ, atteignait 5,1 % (IC à 95 % : 4,8 % à 5,4 %) sous l'alendronate monosodique à 70 mg une fois par semaine et 5,4 % (IC à 95 % : 5,0 % à 5,8 %) sous l'alendronate monosodique à 10 mg/jour. Les deux groupes traités étaient également similaires quant à l'augmentation de la DMO mesurée aux autres sites du squelette. Dans les essais cliniques sur l'alendronate monosodique, les changements de DMO de cet ordre étaient associés à une baisse de fréquence des fractures (voir plus loin).

Effets de l'arrêt du traitement

Les effets de l'arrêt du traitement par l'alendronate monosodique à 10 mg/jour ont été évalués chez des patientes atteintes d'ostéoporose postménopausique après un an ou deux de traitement. Après arrêt du traitement, les marqueurs du renouvellement osseux sont progressivement revenus à leurs valeurs de départ et la DMO a cessé d'augmenter, mais on n'observait pas de perte osseuse rapide. Ces données indiquent que le traitement par l'alendronate monosodique doit être poursuivi si l'on désire obtenir une augmentation graduelle de la masse osseuse.

Effets sur la fréquence des fractures

Afin d'évaluer les effets de l'alendronate monosodique sur la fréquence des fractures vertébrales, on a regroupé les résultats de l'étude américaine et de l'étude internationale pour comparer les valeurs obtenues sous placebo aux valeurs regroupées obtenues sous l'alendronate monosodique à différentes posologies (5 ou 10 mg/jour durant 3 ans, ou 20 mg/jour durant 2 ans, puis 5 mg/jour durant 1 an). On constatait une diminution statistiquement significative (48 %) du nombre de patientes ayant présenté une fracture vertébrale ou plus, sous l'alendronate monosodique, par rapport au placebo (3,2 % vs. 6,2 %). On constatait une réduction encore plus marquée du nombre total de fractures vertébrales (4,2 vs. 11,3 par 100 patientes). De plus, parmi les patientes ayant subi une fracture vertébrale, les patientes sous alendronate présentaient une réduction moins marquée de la taille (5,9 mm vs. 23,3 mm), puisque le nombre et la gravité de leurs fractures étaient réduits.

De plus, l'analyse des données regroupées des patientes ayant reçu $\geq 2,5$ mg/jour d'alendronate monosodique dans 5 études de 2 ou 3 ans, contrôlées par placebo, y compris les études américaine et internationale (alendronate monosodique: n = 1 012; placebo : n = 590) a montré une réduction significative de 29 % de la fréquence des fractures non vertébrales sous alendronate monosodique par rapport au placebo (9,0 % c. 12,6 %, respectivement). Comme dans le cas des fractures vertébrales, ces résultats cadrent avec l'augmentation de masse osseuse observée sous alendronate monosodique.

L'étude FIT (*Fracture Intervention Trial*) consistait en deux études menées chez des femmes ménopausées : une étude de 3 ans chez des patientes présentant au départ au moins une fracture vertébrale (par tassement) et une étude de 4 ans chez des patientes dont la masse osseuse était faible, mais qui n'avaient jamais présenté de fracture vertébrale au départ.

FIT : l'étude de trois ans (au moins une fracture vertébrale au départ)

Cette étude randomisée à double insu, contrôlée par placebo, regroupant 2027 patientes (alendronate monosodique, n = 1 022; placebo, n = 1 005), a démontré que l'alendronate monosodique entraînait une réduction statistiquement et cliniquement significative de la fréquence des fractures après trois ans, comme le résume le tableau suivant.

| Effets de l'Alendronate Monosodique sur la fréquence des fractures | | | |
|--|---------------------------|-----------------------|---|
| FIT : étude de trois ans | | | |
| (Fracture vertébrale au départ) | | | |
| Patientes ayant subi : | % de patientes | | Réduction (%) de la fréquence des fractures |
| | Alendronate (n = 1022) | Placebo (n = 1005) | |
| Fractures vertébrales (Dx radiologique)† | | | |
| ≥ 1 nouvelle fracture vertébrale | 7,9 | 15,0 | 47*** |
| ≥ 2 nouvelles fractures vertébrales | 0,5 | 4,9 | 90*** |
| Fractures cliniquement manifestes (douloureuses) | | | |
| ≥ 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* |
| † Patientes évaluables pour fractures vertébrales : alendronate monosodique n=984; placebo n = 966 | | | |
| * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ | | | |

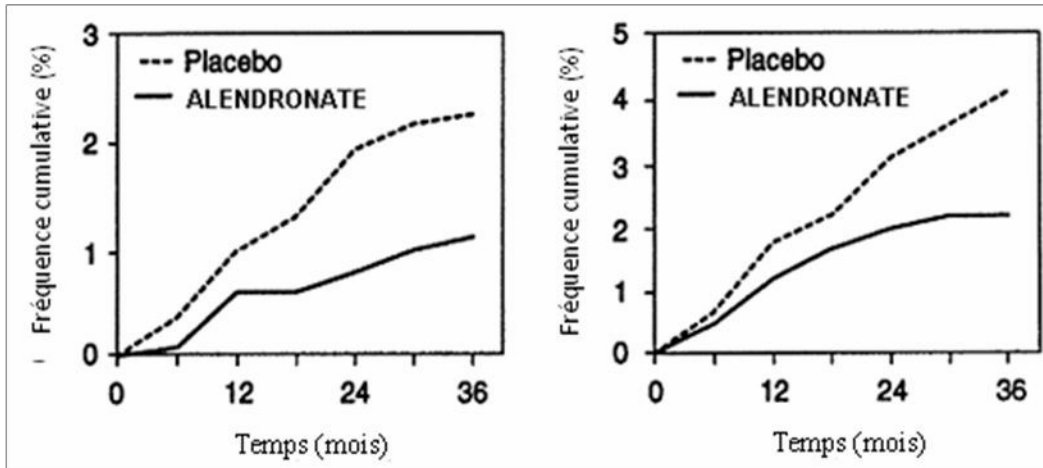
De plus, chez les patientes présentant au départ une fracture vertébrale, l'alendronate monosodique réduisait significativement la fréquence des hospitalisations (25,0 % vs 30,7 %).

Les figures suivantes illustrent la fréquence cumulative des fractures du poignet ou de la hanche durant l'étude de trois ans de FIT. Dans les deux figures, la fréquence cumulative de ces fractures était plus faible sous alendronate monosodique que sous placebo, durant toute l'étude. L'alendronate monosodique réduisait de 51 % la fréquence des fractures de la hanche et de 48 % celle des fractures du poignet. On observait une réduction analogue de la fréquence des fractures de la hanche et du poignet dans les résultats regroupés des études antérieures sur le traitement de l'ostéoporose.

Fréquence cumulative des fractures de la hanche et du poignet
FIT: étude de trois ans
(Fracture vertébrale au départ)

HANCHE

POIGNET



FIT : l'étude de quatre ans (masse osseuse était faible sans fracture vertébrale au départ)

Cette étude randomisée à double insu, contrôlée par placebo, regroupant 4432 patientes (alendronate monosodique, n = 2214; placebo, n = 2218), a confirmé la réduction de la fréquence des fractures sous l'alendronate monosodique. Au départ, l'étude devait recruter des femmes atteintes d'ostéoporose (DMO du col fémoral inférieure d'au moins 2 écarts types à la moyenne observée chez les femmes jeunes). Toutefois, la valeur normative de DMO du col fémoral ayant changé en cours de route, 31 % des patientes recrutées ne répondaient plus au critère d'inscription et l'étude regroupait donc des femmes atteintes ou non d'ostéoporose. Le tableau suivant résume les données provenant des patientes atteintes d'ostéoporose.

| Fréquence des fractures sous alendronate monosodique -- Patientes atteintes d'ostéoporose† | | | |
|--|---------------------------|-----------------------|---|
| FIT : étude de quatre ans | | | |
| Patientes ayant subi : | % de patientes | | Réduction (%) de la fréquence des fractures |
| | Alendronate (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 |
| † DMO du col fémoral inférieure d'au moins 2 É.T. à la moyenne observée chez les femmes jeunes, au départ de l'étude | | | |
| †† Patientes évaluables pour fractures vertébrales : alendronate monosodique n=1426; placebo n=1428 | | | |
| ††† Non significatif | | | |

Pour l'ensemble des patientes (y compris les patientes sans ostéoporose), la réduction de fréquence des fractures était de : ≥ 1 fracture douloureuse, 14 % ($p = 0,072$); ≥1 fracture vertébrale, 44 % ($p = 0,001$); ≥1 fracture vertébrale douloureuse, 34 % ($p = 0,178$), et 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).

FIT : données regroupées des deux études

Le tableau suivant résume les données regroupées de réduction de fréquence de fracture dans les deux études, de trois ans et de quatre ans, de FIT.

| Effets de l'alendronate monosodique sur la fréquence des fractures | | |
|---|---|--|
| Réduction (%) de la fréquence des fractures Alendronate vs Placebo | | |
| Patientes ayant subi : | Patientes atteintes d'ostéoporose[†] (n = 5093) | Toutes les patientes (n = 6459) |
| Fractures vertébrales (Dx radiologique)^{††} | | |
| ≥ 1 fracture vertébrale | 48*** | 46*** |
| ≥ 2 fractures vertébrales | 88*** | 84*** |
| Fractures cliniquement manifestes (douleuruses) | | |
| Toute fracture douloureuse | 24*** | 18** |
| Fracture vertébrale douloureuse | 50*** | 47*** |
| Fracture de la hanche | 40* | 36 ^{††} |
| Fracture du poignet (avant-bras) | 18 [‡] | 6 [‡] |

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

^{††} Patientes évaluable pour fractures vertébrales : patientes atteintes d'ostéoporose n = 4 804; toutes les patientes n=6 084.

^{†††} On observait une baisse significative de la fréquence des fractures du poignet dans l'étude de trois ans (fracture vertébrale au départ), mais pas dans l'étude de quatre ans (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

La baisse de fréquence des fractures vertébrales (alendronate monosodique vs placebo) obtenue dans les deux études (trois et quatre ans) FIT concorde avec celle constatée dans les résultats regroupés des études américaine et internationale (U.S./Mult) sur le traitement de l'ostéoporose (voir plus haut), où 80 % des patientes ne présentaient pas de fracture vertébrale au départ. Dans ces études, l'alendronate monosodique abaissait d'environ 50 % (47 % dans l'étude FIT de trois ans, $p < 0,001$; 44 % dans l'étude FIT de quatre ans, $p = 0,001$ et 48 % dans U.S./Mult, $p = 0,034$) le pourcentage de patientes ayant subi au moins une nouvelle fracture vertébrale. De plus, dans U.S./Mult et dans l'étude FIT de trois ans ($p < 0,001$), l'alendronate monosodique abaissait d'environ 90 % la proportion de patientes ayant présenté ≥ 2 nouvelles fractures vertébrales. L'alendronate monosodique abaissait donc la fréquence des fractures vertébrales, que les patientes en aient déjà subi auparavant ou non.

Globalement, ces résultats démontrent l'efficacité constante de l'alendronate monosodique à réduire la fréquence des fractures, notamment à la colonne vertébrale et à la hanche, où les fractures ostéoporotiques produisent le plus de morbidité.

Histologie de l'os

L'histologie osseuse de 270 patientes ménopausées ostéoporotiques, sous alendronate monosodique à raison de 1 à 20 mg/jour durant 1-3 ans, était normale quant à la minéralisation et à l'architecture osseuse, et présentait le ralentissement attendu du remaniement osseux par rapport aux patientes sous placebo. De plus, chez le rat et le babouin sous l'alendronate monosodique au long cours, on a constaté une histologie osseuse normale et une résistance osseuse accrue. Toutes ces données indiquent que l'os formé sous alendronate monosodique est normal.

Hommes

L'efficacité de l'alendronate monosodique dans l'ostéoporose chez l'homme a été démontrée dans deux études cliniques.

Une étude multicentrique à double insu de deux ans, contrôlée par placebo, sur l'alendronate monosodique à 10 mg/jour a été menée auprès de 241 hommes de 31 à 87 ans (moyenne : 63 ans). Après deux ans, la hausse moyenne de DMO observée sous alendronate monosodique à 10 mg/jour, par rapport au placebo, était 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 (tous $p \leq 0,001$). Comme dans les études plus vastes sur l'ostéoporose postménopausique, l'alendronate monosodique à 10 mg/jour réduisait, chez ces hommes, la fréquence des nouvelles fractures vertébrales (évaluées par radiographie quantitative), par rapport au placebo (0,8 % et 7,1 %, respectivement; $p = 0,017$), ainsi que l'ampleur de la baisse de taille (-0,6 et -2,4 mm, respectivement; $p = 0,022$).

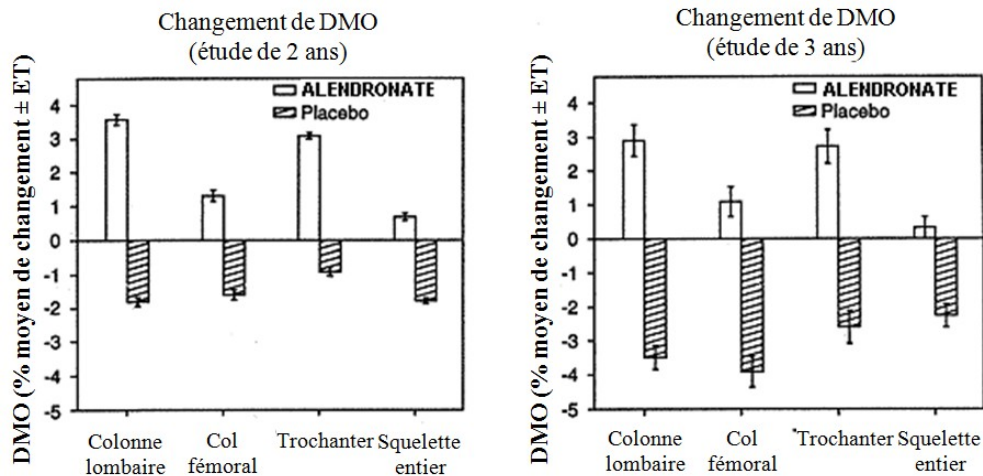
Une étude multicentrique à double insu d'un an, contrôlée par placebo, sur l'alendronate monosodique à 70 mg/semaine a été menée chez 167 hommes de 38 à 91 ans (moyenne : 66 ans). Après un an, la hausse moyenne de DMO par rapport au placebo était significative aux sites suivants : colonne lombaire, 2,8 % ($p \leq 0,001$); col fémoral, 1,9 % ($p = 0,007$); trochanter, 2,0 % ($p \leq 0,001$) et ensemble du squelette, 1,2 % ($p = 0,018$). Cette hausse de la DMO était semblable à celle observée après un an dans l'étude sur l'alendronate monosodique à 10 mg/jour. Cette étude était trop petite pour déceler une différence de fréquence clinique des fractures entre les groupes alendronate et placebo. Toutefois, d'autres études menées sur l'alendronate monosodique à prise quotidienne et à prise hebdomadaire ont systématiquement montré une corrélation entre la hausse de DMO (paramètre de substitution) et la baisse de fréquence des fractures (paramètre clinique). Par conséquent, on présume que cette corrélation s'applique également aux hommes sous alendronate à prise hebdomadaire (voir RÉFÉRENCES).

Dans ces deux études, l'alendronate monosodique était efficace indépendamment de l'âge, de la fonction gonadique et de la DMO de départ (col fémoral et colonne lombaire).

Prévention de l'ostéoporose postménopausique

La prévention de la perte osseuse a été démontrée dans deux études à double insu, contrôlées par placebo, menées auprès de femmes ménopausées de 40 à 60 ans. Dans une étude, 1609 patientes ménopausées depuis ≥ 6 mois ont été inscrites sans égard à la DMO de départ (alendronate monosodique à 5 mg/jour, $n = 498$). Dans l'autre, 447 patientes ménopausées depuis 6 mois à 3 ans ont été traitées durant ≤ 3 ans (alendronate monosodique à 5 mg/jour, $n = 88$). Comme prévu, on observait sous placebo une baisse de la DMO d'environ 1 % par année à la colonne vertébrale, à la hanche (col fémoral et trochanter) et au squelette entier. Par contre, l'alendronate monosodique à 5 mg/jour prévenait efficacement la perte osseuse et augmentait très significativement la masse osseuse à chacun de ces sites (voir figures suivantes). De plus, par rapport au placebo, l'alendronate monosodique à 5 mg/jour ralentissait de moitié environ la perte osseuse à l'avant-bras. L'efficacité de l'alendronate monosodique à 5 mg/jour était indépendante de l'âge, du temps écoulé depuis la ménopause, de la race et du rythme initial du remaniement osseux.

Études sur la prévention de l'ostéoporose postménopausique



Histologie osseuse

L'histologie osseuse, lors de biopsies réalisées chez 28 patientes après trois ans sous alendronate monosodique à dose ≤ 10 mg, était normale.

Administration concomitante d'hormonothérapie de remplacement

Les effets sur la DMO de l'alendronate monosodique à 10 mg/jour et d'une oestrogénothérapie de remplacement (oestrogènes conjugués à 0,625 mg/jour), seuls ou en association, ont été évalués dans une étude à double insu de 2 ans, contrôlée par placebo, sur l'ostéoporose postménopausique après hystérectomie ($n = 425$). Après deux ans, l'augmentation de la DMO de la colonne lombaire, par rapport au départ, était significativement plus marquée dans le groupe recevant l'association médicamenteuse (8,3 %) que sous monothérapie (oestrogènes ou alendronate monosodique, 6,0 % dans les deux cas).

L'effet sur la DMO de l'ajout d'alendronate monosodique à une hormonothérapie de remplacement (oestrogènes ± progestérone) à doses fixes (au moins un an) a été évalué dans une étude à double insu d'un an, contrôlée par placebo, sur l'ostéoporose postménopausique (n = 428). L'ajout d'alendronate monosodique à 10 mg/jour à une hormonothérapie de remplacement produisait, après un an, une augmentation significativement plus marquée de la DMO de la colonne lombaire (3,7 %), par rapport à l'hormonothérapie de remplacement seule (1,1 %).

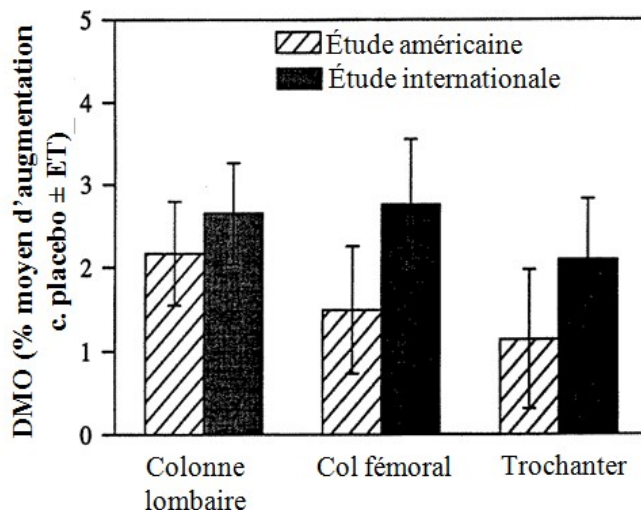
Dans ces études, on observait une augmentation significative ou une tendance vers l'augmentation de la DMO de la hanche entière, du col fémoral et du trochanter, sous traitement d'association, par rapport à l'hormonothérapie de remplacement seule. On n'observait toutefois aucun effet significatif sur la DMO du squelette entier. Ces études étaient trop petites pour permettre d'évaluer l'efficacité de l'association contre les fractures, et aucune différence significative de fréquence des fractures n'a été observée entre les groupes de traitement.

Ostéoporose induite par les corticoïdes

L'efficacité de l'alendronate monosodique administré à 5 mg ou 10 mg/jour, chez des hommes et à des femmes sous corticoïde ($\geq 7,5$ mg/jour de prednisone ou l'équivalent) a été démontrée dans 2 études randomisées multicentriques à double insu d'un an, contrôlées par placebo, à protocole quasi identique, l'une américaine, l'autre internationale (U.S./Mult [où l'alendronate monosodique était également administré à 2,5 mg/jour]). Ces études regroupaient 560 patients de 17 à 83 ans. Les patients recevaient également des suppléments de calcium et de vitamine D. Le graphique suivant montre l'augmentation moyenne de la DMO de la colonne lombaire, du col fémoral et du trochanter sous alendronate monosodique à 5 mg/jour dans chacune des deux études, par rapport au placebo.

Études sur la prévention de l'ostéoporose induite par les corticoïdes

Augmentation de la DMO Alendronate Monosodique à 5 mg/jour, après un an



Après un an, on observait une augmentation significative de la DMO, par rapport au placebo, dans les résultats regroupés des deux études, à tous les sites indiqués, sous alendronate monosodique à 5 ou 10 mg/jour. Sous placebo, on observait une baisse significative de la DMO au col fémoral (-1,2 %) et, à un moindre degré, à la colonne lombaire et au trochanter. La DMO du squelette entier se maintenait sous alendronate monosodique à 5 ou 10 mg/jour. Par rapport au placebo, l'augmentation de DMO obtenues sous alendronate monosodique à 10 mg/jour était supérieure à celle observée avec l'alendronate monosodique à 5 mg/jour, mais seulement chez les femmes ménopausées ne recevant pas d'oestrogènes, 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 était efficace indépendamment de la dose du corticoïde administrée et de la durée de la corticothérapie. De plus, l'efficacité de l'alendronate monosodique était indépendante de l'âge (< 65 ans vs. ≥ 65 ans), de la race (blanche vs. autres races), du sexe, de la maladie sous-jacente, de la DMO de départ et de la vitesse du remaniement osseux au départ, et de la prise concomitante d'autres médicaments courants.

Histologie osseuse

L'histologie osseuse, lors de biopsies réalisées chez 49 patients après un an sous alendronate monosodique à dose ≤ 10 mg, était normale.

Parmi les 560 patients initialement inscrits à ces études, 208 sujets qui recevaient toujours au moins 7,5 mg/jour de prednisone ou l'équivalent ont poursuivi leur traitement lors d'une phase de prolongation à double insu d'un an. Après deux ans, par rapport au placebo, la DMO de la colonne vertébrale avait augmenté de 3,7 % et de 5,0 % sous alendronate monosodique à 5 mg ou 10 mg/jour, respectivement. On observait également, par rapport au placebo, une augmentation importante de la DMO au col fémoral, au trochanter et dans le squelette entier.

Après un an, 2,3 % des patients sous l'alendronate monosodique à 5 mg ou 10 mg/jour (données regroupées) avaient présenté une nouvelle fracture vertébrale, comparativement à 3,7 % des patients sous placebo (différence non significative). Toutefois, dans la population étudiée durant 2 ans, l'alendronate monosodique (données regroupées : 5 mg ou 10 mg x 2 ans, ou 2,5 mg x 1 an puis 10 mg x 1 an) abaissait significativement le pourcentage de patients ayant subi une nouvelle fracture vertébrale (0,7 % sous l'alendronate monosodique c. 6,8 % sous placebo).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Mode d'action

Les études chez l'animal ont indiqué le mode d'action suivant. À l'échelle cellulaire, l'alendronate se retrouve surtout sous les ostéoclastes, siège de résorption osseuse. Les ostéoclastes, qui adhèrent normalement à la surface de l'os, ne présentent toutefois plus la bordure en brosse typique de la résorption active. L'alendronate n'affecte ni la mobilisation des ostéoclastes ni leur fixation à l'os, mais inhibe leur activité. Des études chez la souris, sur la localisation dans l'os de l'alendronate tritié (H^3) radioactif ont montré que le captage du médicament était environ 10 fois plus élevé à la surface des ostéoclastes qu'à celle des ostéoblastes. L'examen d'os de rats et de souris, respectivement 6 et 49 jours après administration d'alendronate tritié, a révélé que de l'os normal se formait par-dessus l'alendronate, incorporé dans la matrice où il n'exerçait plus aucune activité pharmacologique. Donc, l'alendronate doit être administré de manière continue pour supprimer l'action des ostéoclastes sur les nouvelles surfaces de résorption. L'histomorphométrie, chez le rat et le babouin, montre que l'alendronate ralentit le renouvellement de l'os (en diminuant le nombre de sites de remaniement osseux). De plus, la formation osseuse excède la résorption aux sites de remaniement, ce qui se solde par une augmentation graduelle de la masse osseuse.

Pharmacologie chez l'animal

La capacité de l'alendronate à prévenir ou à renverser la perte osseuse résultant du manque d'oestrogènes a été évaluée *in vivo* chez le babouin et le rat.

Les femelles babouins adultes ovariectomisées subissent des changements osseux semblables à ceux retrouvés chez la femme en carence oestrogénique. Dans les deux cas, ces changements se traduisent rapidement par une augmentation des marqueurs biologiques de résorption osseuse (p. ex. : désoxypyridinoline urinaire) et de formation osseuse (p. ex. : phosphatase alcaline sérique et ostéocalcine). L'alendronate I.V. administré aux 2 semaines, à 0,05 ou 0,25 mg/kg, durant 24 mois (équivalent de doses orales d'environ 25 et 125 mg/jour chez un humain de 50 kg) stabilisait ou abaissait légèrement le taux des marqueurs biologiques, proportionnellement à la dose. Fait à noter, le traitement continu n'inhibait pas progressivement le renouvellement osseux durant cette étude de 24 mois. L'analyse histomorphométrique de l'os spongieux, après 24 mois, montrait que l'alendronate avait prévenu, de manière proportionnelle à la dose, l'augmentation du remaniement osseux causée par l'ovariectomie et avait augmenté significativement le volume osseux vertébral. L'alendronate avait également diminué le remaniement osseux dans l'os compact du radius et avait empêché l'augmentation de porosité de l'os compact. Dans l'os spongieux comme dans l'os compact, le bilan osseux s'avérait positif à l'échelle des unités individuelles de remodelage (unités multicellulaires de base, UMB). L'histologie osseuse était normale à tous les sites examinés. De plus, l'alendronate augmentait significativement la DMO de la colonne lombaire et la résistance de l'os spongieux vertébral. On a constaté une corrélation hautement significative entre la DMO de la colonne lombaire et la résistance de l'os.

Globalement, ces études montrent que même à des doses équivalant à une dose orale d'environ 125 mg/jour chez l'humain de 50 kg, l'alendronate maintient la qualité de l'os normal et augmente la masse et la résistance osseuse.

De plus, l'alendronate augmente la masse osseuse et la résistance du rachis chez la rate ovariectomisée. Des rates de 3 mois ont subi une ovariectomie et, 4 mois plus tard, ont reçu de l'alendronate s.c. à raison de 0, 0,28, 2,8 ou 28 µg/kg, 2 fois/semaine (équivalent de doses orales de 0, 0,57, 5,7 et 57 mg/jour chez un humain de 50 kg x 6 mois). L'évaluation des propriétés mécaniques de la colonne lombaire a révélé que l'ovariectomie diminuait significativement la rigidité et la résistance de l'os. Sous alendronate, par rapport aux témoins, la résistance et la masse de l'os trabéculaire vertébral augmentaient proportionnellement à la dose.

Dans une seconde étude, des rates de 6,5 mois ont subi une ovariectomie; 6 mois plus tard, elles ont reçu de l'alendronate s.c. à raison de 1,8 et de 18 µg/kg (équivalent de doses orales de 3,7 et 37 mg/jour chez l'humain de 50 kg), deux fois par semaine durant un an. L'alendronate ralentissait le remaniement osseux et augmentait la masse osseuse, proportionnellement à la dose, tant dans l'os spongieux et dans l'os compact. L'augmentation observée de la masse osseuse était corrélée à un accroissement de la résistance du rachis; sous alendronate à forte dose, le changement des deux variables était significatif par rapport au placebo. Sous alendronate, l'histologie osseuse était normale, ainsi que la vitesse de minéralisation, et l'on n'observait aucun signe d'ostéomalacie.

Dans une étude sur la prévention de la perte osseuse par carence œstrogénique, des rates de 4 mois ont subi une ovariectomie puis, dès le lendemain, ont reçu de l'alendronate à 0,1 ou 0,5 mg/kg/jour par gavage durant un an. L'alendronate à 0,5 mg/kg/jour prévenait la perte osseuse et la baisse de résistance osseuse liée à l'ovariectomie, observées chez les rates témoins ovariectomisées. L'alendronate stabilisait les paramètres histomorphométriques dans la fourchette normale observée chez les rates témoins non ovariectomisées.

On a obtenu des résultats similaires, dont l'augmentation de la masse et de la résistance osseuse, et l'histologie osseuse normale, chez des rats des deux sexes à croissance normale, ayant reçu depuis l'âge de 6 semaines de l'alendronate à $\leq 3,75$ mg/kg/jour durant deux ans.

On a également étudié chez le rat à quel point l'os formé sous alendronate était résorbable, dans un modèle d'ostéofragmentation rapide après lésion à la moelle osseuse. L'os formé sous alendronate s.c. à 1 µg/kg (équivalent d'une dose orale de 7,1 mg/jour chez l'humain de 50 kg) était entièrement résorbé au même rythme que dans le groupe témoin. L'os formé sous alendronate s.c. à 2 µg/kg/jour était complètement résorbé 24 jours après la fin du traitement, par rapport à 14 jours dans le groupe témoin. L'os formé sous alendronate s.c. à 8 ou 40 µg/kg/jour était également résorbé, quoique plus lentement, ce qui indique que même à des doses équivalant à une dose orale de 285 mg/jour chez l'humain de 50 kg, la résorption osseuse n'est pas totalement inhibée par l'alendronate.

Lors d'une étude de trois ans, où des chiens adultes normaux recevaient de l'alendronate par voie orale à ≤ 1 mg/kg/jour (équivalent d'une dose orale de 50 mg/jour chez l'humain de 50 kg), on n'observait aucune évidence d'ostéomalacie ou de fracture spontanée. L'évaluation histomorphométrique de variables statiques et dynamiques de renouvellement osseux lombaire a révélé: (1) absence d'effet sur la masse osseuse (spongieuse et corticale) et sur l'architecture de l'os spongieux; (2) léger ralentissement attendu du renouvellement osseux; (3) absence d'effet sur la maturation du tissu ostéoïde (mesure de l'intervalle entre l'apposition et la minéralisation de la nouvelle matrice osseuse). L'évaluation biomécanique ne montrait aucune diminution de la résistance osseuse. La quantité d'alendronate dans l'os, après trois ans à doses orales équivalant à

50 mg/jour chez l'humain de 50 kg, était négligeable (12 ppm) par rapport au contenu minéral osseux total.

L'alendronate administré à des chiens par voie orale à 2 mg/kg/jour (équivalent d'une dose orale de 100 mg/jour chez l'humain de 50 kg) durant 9 semaines avant une fracture expérimentale et/ou durant 16 semaines par la suite, ne nuisait pas à la guérison des fractures. Toutefois, on observait un retard de remaniement du cal osseux.

Des études pharmacologiques ancillaires, évaluant les effets de l'alendronate sur divers systèmes, n'ont révélé aucun changement important du fonctionnement cardiovasculaire, rénal, gastrique et respiratoire chez le chien, ni du système nerveux central chez la souris.

Quatre heures après administration I.V. à des souris d'alendronate tritié, la fixation de l'alendronate radioactif aux surfaces occupées par les ostéoclastes était environ 10 fois plus élevée que sa fixation aux surfaces occupées par les ostéoblastes, et ce, dans une fourchette étendue de doses, ce qui souligne l'affinité de l'alendronate pour les surfaces de résorption.

On a comparé l'inhibition par l'alendronate de la résorption et de la minéralisation de l'os à celle de l'etidronate dans l'épreuve de Schenk, fondée sur l'examen histologique d'épiphyes de rats en croissance. Dans ce test, la plus faible dose d'alendronate altérant la minéralisation de l'os était 6000 fois plus élevée que la dose inhibant la résorption osseuse, ce qui suggère que l'alendronate risque peu de produire une ostéomalacie médicamenteuse. On ignore la portée de ces résultats chez l'humain.

TOXICOLOGIE

Toxicité à court terme

La DL₅₀ orale de l'alendronate, mesurée chez des rats et des souris femelles, était de 552 mg/kg (3256 mg/m²) et de 966 mg/kg (2898 mg/m²), respectivement (équivalent de doses orales de 27 600 et de 48 300 mg chez l'humain de 50 kg). Chez les mâles, la DL₅₀ était légèrement plus élevée, soit 626 mg/kg et 1280 mg/kg, respectivement. On n'observait aucun décès chez des chiens à doses orales ≤ 200 mg/kg (4000 mg/m²) (équivalent d'une dose orale de 10 000 mg chez l'humain de 50 kg).

Toxicité à long terme

Les changements liés à l'alendronate, lors d'études à doses multiples ≤ 1 an chez le rat et ≤ 3 ans chez le chien, comprenaient: maintien de l'os spongieux primaire dans les zones de formation endochondrale, réduction soutenue de l'activité de la phosphatase alcaline et réduction transitoire du taux sérique de calcium et de phosphore, résultant de l'activité pharmacologique attendue de l'alendronate. L'espèce la plus sensible aux effets néphrotoxiques (le chien) nécessitait une dose équivalant à ≥ 100 mg chez l'humain de 50 kg avant de manifester une toxicité rénale. Sous forte dose, les rats présentaient également des effets néphrotoxiques. On observait une toxicité digestive uniquement chez le rongeur; elle résulterait d'un effet direct du médicament sur la muqueuse. On ne l'observait qu'à dose > 2,5 mg/kg/jour.

Cancérogénèse

On n'observait aucune évidence de cancérogénèse dans une étude de 105 semaines sur des rats

ayant reçu par voie orale des doses $\leq 3,75$ mg/kg/jour et dans une autre étude de 92 semaines sur des souris ayant reçu par voie orale des doses ≤ 10 mg/kg/jour.

On observait une augmentation ($p = 0,003$) de fréquence des adénomes de la glande de Harder (glande rétro-orbitaire absente chez l'humain) chez les souris femelles sous forte dose dans une étude de cancérogenèse de 92 semaines sur l'alendronate à 1, 3 ou 10 mg/kg/jour (mâles) et à 1, 2 ou 5 mg/kg/jour (femelles). Ces doses correspondent à 0,5 à 4 fois la dose de 10 mg (en fonction de la surface corporelle en mg/m^2) chez l'humain.

On observait une augmentation ($p = 0,003$) de fréquence des adénomes des cellules parafolliculaires de la thyroïde chez les rats mâles sous forte dose dans une étude de cancérogenèse de 2 ans sur l'alendronate à 1 et 3,75 mg/kg. Ces doses représentent 1 à 3 fois la dose de 10 mg chez l'humain (en fonction de la surface corporelle).

Mutagenèse

L'alendronate n'était pas génotoxique dans une épreuve de mutagenèse bactérienne *in vitro* avec et sans activation métabolique. On n'observait pas non plus d'effet mutagène dans les tests suivants: épreuve de mutagenèse *in vitro* sur cellules de mammifères, épreuve par élution alcaline *in vitro* sur hépatocytes de rats et épreuve d'aberrations chromosomiques *in vivo* chez des souris sous alendronate I.V. à ≤ 25 mg/kg/jour ($75 \text{ mg}/\text{m}^2$). Par contre, l'épreuve d'aberrations chromosomiques *in vitro*, sur cellules ovariennes de hamster chinois en contact avec de l'alendronate à ≥ 5 mM, était légèrement positive, avec signes de cytotoxicité. Toutefois, ces résultats n'ont aucune portée chez l'humain puisqu'il est impossible d'atteindre de telles concentrations *in vivo* à dose thérapeutique. De plus, les résultats clairement négatifs obtenus dans 4 des 5 études de génotoxicité, dont les études les mieux corrélées à la cancérogenèse chez l'humain (épreuve d'aberrations chromosomiques *in vivo* et épreuve de mutagenèse bactérienne), et les résultats négatifs obtenus dans les études de cancérogenèse sur le rat et la souris, permettent de conclure qu'il n'existe aucune évidence de risque génotoxique ou cancérogène associé à l'alendronate chez l'humain.

Reproduction

L'alendronate était sans effet sur la fécondité et sur le pouvoir reproductif des mâles et des femelles chez des rats ayant reçu par voie orale des doses ≤ 5 mg/kg/jour. Dans ces études, le seul effet lié au médicament était un effet nocif sur la mise bas, directement lié à une hypocalcémie d'origine médicamenteuse. On peut prévenir cet effet, chez le rat, en administrant des suppléments calciques. La dose sans effet s'établissait à 1,25 mg/kg/jour.

Développement

Durant les études de toxicité développementale, aucun effet défavorable n'a été mis en évidence 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, SeedorJG, 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 U, 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 C, 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) MONOGRAPHIE DE PRODUIT. Fosamax^{MD} (comprimés d'alendronate sodique). Merck Frosst Canada & Co. Date de révision : 26 mai 2017. Numéro de contrôle : 200426.

**PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LES
CONSOUMATEURS**

Pr Sandoz Alendronate
Comprimés d'alendronate monosodique

10 mg quotidiennement

OSTÉOPOROSE

La présente notice est la troisième et dernière partie de la monographie du produit Sandoz Alendronate publiée lorsque le médicament a été approuvé pour la vente au Canada. Elle est expressément destinée aux consommateurs. La notice est un résumé qui ne donne pas tous les renseignements sur le produit Sandoz Alendronate. Consultez votre médecin ou votre pharmacien pour toute question sur le médicament.

Veillez lire attentivement la notice avant de commencer à prendre Sandoz Alendronate et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Indications :

Sandoz Alendronate est disponible **uniquement sur ordonnance** du médecin. Sandoz Alendronate fait partie des biphosphonates, famille de médicaments non hormonaux.

Votre médecin vous a prescrit Sandoz Alendronate parce que vous souffrez d'une maladie appelée ostéoporose. Sandoz Alendronate aide à reconstruire le tissu osseux, ce qui contribue à prévenir les fractures.

Étant donné qu'on ignore la durée de traitement avec Sandoz Alendronate 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 Sandoz Alendronate convient toujours dans votre cas

Les effets de ce médicament :

Comment l'os normal se maintient-il en santé?

Le tissu osseux se renouvelle constamment dans l'ensemble du squelette. L'os ancien est d'abord dissous (résorption), puis de l'os nouveau se dépose (formation). L'équilibre entre la résorption et la formation maintient la santé et la solidité de l'os.

Qu'est-ce que l'ostéoporose? Pourquoi la prévenir et la traiter?

L'ostéoporose est un amincissement et un affaiblissement de l'os. Elle survient fréquemment chez la femme après la ménopause, mais peut également survenir chez l'homme.

L'ostéoporose apparaît généralement plusieurs années après la ménopause. La ménopause commence lorsque les ovaires arrêtent de produire des œstrogènes (hormones sexuelles féminines), ou lorsqu'ils sont enlevés, lors d'une hystérectomie (ablation de l'utérus) par exemple. Plus la ménopause arrive tôt, plus le risque d'ostéoporose augmente. Chez l'homme, l'ostéoporose peut survenir pour différentes raisons: âge avancé, faible taux de testostérone (hormone sexuelle mâle). Chez les deux sexes, l'ostéoporose peut aussi être causée par

des médicaments appelés corticostéroïdes. Dans tous les cas, la résorption de l'os est plus rapide que sa formation, ce qui produit une perte osseuse rendant les os fragiles. Pour préserver la santé du squelette, il faut donc entretenir la masse osseuse et empêcher la perte osseuse de se poursuivre.

L'ostéoporose débutante ne cause généralement pas de symptômes. Toutefois, non traitée, elle peut finir par causer des fractures. Ces fractures sont généralement douloureuses, mais les fractures des vertèbres peuvent passer inaperçues jusqu'à ce que la taille de la personne diminue. Les fractures peuvent survenir au cours d'activités quotidiennes ordinaires (p. ex. : soulever des objets) ou après un accident mineur qui ne briserait pas un os normal. Les fractures, habituellement à la hanche, aux vertèbres ou au poignet, peuvent non seulement causer de la douleur, mais aussi déclencher déformation et invalidité (p. ex. : dos voûté par arrondissement de la colonne vertébrale; une perte de mobilité).

Comment peut-on traiter ou prévenir l'ostéoporose?

Le médecin vous a prescrit Sandoz Alendronate pour prévenir ou pour traiter l'ostéoporose. Non seulement Sandoz Alendronate peut prévenir la perte osseuse, mais le médicament contribue à remplacer l'os détruit et à diminuer le risque de fracture. Sandoz Alendronate peut donc prévenir l'ostéoporose ou renverser sa progression.

Votre médecin vous conseillera peut-être également de modifier votre mode de vie:

Cesser de fumer. Le tabagisme, qui semble accélérer la perte osseuse, pourrait augmenter le risque de fracture.

Faire de l'exercice. Les os, comme les muscles, ont besoin d'exercice pour demeurer solides et en bonne santé. Consultez votre médecin avant de commencer un programme d'exercice.

Avoir une alimentation équilibrée. Votre médecin vous dira si vous devriez changer de régime ou prendre des suppléments.

Contre-indications:

Ne prenez pas Sandoz Alendronate en cas de:

- troubles de l'œsophage (tuyau reliant la bouche à l'estomac)
- incapacité de rester debout ou assis, le dos droit, au moins 30 minutes;
- allergie à l'un des composants du médicament;
- faible taux de calcium sanguine;
- maladie rénale GRAVE (dans le doute, consultez votre médecin).

Ingrédient médicamenteux: Chaque comprimé d'Sandoz Alendronate 10 mg contient de l'Alendronate Sodique.

Ingrédients non médicinaux:

Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose anhydre et stéarate de magnésium.

Formes pharmaceutiques offertes:

10 mg: chaque comprimé blanc à blanc cassé, ovale, biconvexe, gravé '10' sur un côté contient l'équivalent de 10 mg d'Sandoz Alendronate. Offert en plaquettes alvéolées de 28 comprimés.

MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant de prendre Sandoz Alendronate , avisez votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- avez un cancer, une maladie des gencives, si votre hygiène buccale est inadéquate ou si vous êtes diabétique;
- recevez une chimiothérapie ou une radiothérapie;
- prenez des corticostéroïdes ou des immunosupresseurs;
- prenez des inhibiteurs de l'angiogénèse; 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 Sandoz 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 atteints de troubles digestifs.

Votre médecin pourrait vérifier si vous :

- fumez;
- avez ou avez 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).

Avisez toujours votre médecin de tous les médicaments que vous prenez ou projetez de prendre, y compris les produits en vente libre.

Consultez votre médecin si :

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

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas Sandoz Alendronate si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Pédiatrie

Sandoz Alendronate n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans.

Gériatrie

Sandoz Alendronate est aussi efficace et bien toléré après 65 ans que chez les patients plus jeunes.

Conduite automobile et utilisation de machines pendant un traitement par Sandoz Alendronate ?

Certains des effets secondaires rapportés avec Sandoz Alendronate pourraient affecter la conduite automobile ou

l'utilisation de machines. Les réactions individuelles à Sandoz Alendronate varient (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES ET COMMENT RÉAGIR).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les suppléments de calcium, les antiacides et d'autres médicaments administrés par la bouche, pris en même temps qu'Sandoz Alendronate , nuisent à son absorption. Il faut donc attendre au moins une demi-heure après avoir pris Sandoz Alendronate avant de prendre un autre médicament par la bouche.

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Posologie usuelle :

Comment prendre Sandoz Alendronate ?

Pour profiter au mieux des avantages d'Sandoz Alendronate , voici ce que vous devez faire:

1. **Dès le lever, avant de prendre tout aliment liquide ou solide, ou tout autre médicament, avalez un comprimé d'Sandoz 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 Sandoz Alendronate avec :

- Pas d'eau minérale
- Pas de café ni de thé
- Pas de jus

Les effets de « l'eau dure » sur l'absorption d'Sandoz Alendronate n'ont pas été évalués, mais cette eau pourrait réduire l'absorption du médicament à cause de sa teneur élevée en minéraux. Si votre eau est « dure », pensez à prendre le médicament avec de l'eau distillée (mais PAS avec de l'eau minérale).

Il ne faut ni croquer ni sucer les comprimés d'Sandoz Alendronate .

2. **Après avoir pris le comprimé d'Sandoz Alendronate , ne vous allongez pas -- tenez vous bien droit (assis, debout, en marchant) -- au moins 30 minutes ET jusqu'à ce que vous ayez pris le premier repas de la journée.**
3. **Ne prenez Sandoz Alendronate ni au coucher, ni avant de vous lever.**

Ces précautions accélèrent le passage du médicament vers l'estomac, ce qui diminue le risque d'irritation de l'œsophage (tuyau reliant la bouche à l'estomac).
4. **Après avoir pris le comprimé d'Sandoz Alendronate , attendez au moins 30 minutes avant de prendre tout aliment solide ou liquide, ou tout autre médicament, dont les antiacides, les suppléments de calcium et les vitamines.** Il faut prendre Sandoz Alendronate sur un estomac vide pour qu'il soit efficace.
5. **En cas de difficulté ou de douleur en avalant, de douleurs à la poitrine, ou de brûlures d'estomac**

nouvelles ou qui s'aggravent, cessez immédiatement de prendre Sandoz Alendronate et communiquez avec votre médecin.

6. Prenez un comprimé d'Sandoz Alendronate une fois par jour, tous les jours.
7. Vous devez continuer à prendre Sandoz Alendronate aussi longtemps que votre médecin l'a prescrit. Sandoz Alendronate ne peut prévenir ou traiter l'ostéoporose que si vous le prenez de façon continue.

Le calcium et la vitamine D comptent également beaucoup dans la solidité des os. Votre médecin pourra vous demander d'en prendre durant votre traitement par Sandoz Alendronate .

Pourquoi faut-il prendre Sandoz Alendronate de façon continue?

Il est important de prendre Sandoz Alendronate à long terme pour prévenir la perte osseuse et aider à reconstruire l'os détruit. Il faut donc appliquer rigoureusement les instructions de votre médecin sur la prise d'Sandoz Alendronate , sans sauter de dose ni changer la façon de le prendre. Vous devez également continuer à appliquer les instructions de votre médecin sur le plan du mode de vie.

Surdosage :

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

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison le plus proche, même en l'absence de symptômes.

Dose manquée:

Prenez Sandoz Alendronate une fois par jour tel que prescrit. Cependant, si vous oubliez une dose, ne prenez pas une dose supplémentaire. Revenez à l'horaire habituel, soit un comprimé, une fois par jour.

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

Sandoz Alendronate peut provoquer des réactions inattendues ou indésirables :

- Troubles digestifs, y compris des nausées, des vomissements, de la diarrhée ou de la constipation.
- Trouble 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 Sandoz 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 Sandoz 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., engourdissement ou picotement 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 MESURE À PRENDRE | | | | |
|---|--|---|--------------|---|
| Symptôme / effet | | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
| | | Si grave seulement | Tous les cas | |
| Peu fréquent | Des réactions allergiques, telles : -urticaire -enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge -difficulté à respirer ou à avaler | | | √ |
| | Douleurs sévères aux os, aux articulations ou aux muscles | | √ | |
| | Douleur nouvelle ou inhabituelle au niveau de la hanche ou de la cuisse. | | √ | |
| | Ulcères oesophagiens causant : -douleurs à la poitrine -brûlures d'estomac -difficulté à avaler ou des douleurs lorsque vous avalez | | | ✓ |

| | | | | |
|-------------|---|--|---|---|
| | Ulcères d'estomac ou tout autre ulcère gastroduodenal, 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 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 | | | ✓ |
| Rare | 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 Sandoz Alendronate .

RANGEMENT DU MÉDICAMENT

Rangez Sandoz Alendronate à température ambiante 15°C - 30°C (59°F - 86°F).

Ne prenez pas ce médicament après le mois et l'année qui suivent l'inscription EXP (date de péremption) sur l'emballage.

Rangez Sandoz Alendronate et tout autre médicament hors de portée des enfants

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits à Santé Canada en ligne, par courriel ou par Fax :
-En visitant la page web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>)
- ou par téléphone en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

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

POUR DE PLUS AMPLES INFORMATIONS

Comment obtenir de plus amples renseignements sur Sandoz Alendronate et l'ostéoporose?

Vous pouvez obtenir des renseignements supplémentaires de votre médecin ou de votre pharmacien, qui possèdent plus d'informations sur Sandoz Alendronate et l'ostéoporose.

Ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé peuvent être obtenus en communiquant avec Sandoz Canada Inc., au : 1-800-361-3062

Ou faites une demande écrite à l'adresse suivante :
145, Jules-Léger
Boucherville (QC) Canada
J4B 7K8

Ou par courriel à : medinfo@sandoz.com

Date de révision : 28 mars 2018

**PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR
LES CONSOMMATEURS**

**Pr Sandoz Alendronate
Comprimés d'alendronate
monosodique**

Dose de 70 mg une fois par semaine

OSTÉOPOROSE

La présente notice est la troisième et dernière partie de la monographie du produit Sandoz Alendronate publiée lorsque le médicament a été approuvé pour la vente au Canada. Elle est expressément destinée aux consommateurs. La notice est un résumé qui ne donne pas tous les renseignements sur le produit Sandoz Alendronate. Consultez votre médecin ou votre pharmacien pour toute question sur le médicament.

Veillez lire attentivement la notice avant de commencer à prendre Sandoz Alendronate et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENTIndications:

Sandoz Alendronate est disponible **uniquement sur ordonnance** du médecin. L'Sandoz Alendronate fait partie des biphosphonates, famille de médicaments non hormonaux.

Votre médecin vous a prescrit Sandoz Alendronate parce que vous souffrez d'une maladie appelée ostéoporose. Sandoz Alendronate aide à reconstruire l'os, ce qui contribue à prévenir les fractures.

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

Mode d'action:**Comment l'os normal se maintient-il en santé?**

Le tissu osseux se renouvelle constamment dans l'ensemble du squelette. L'os ancien est d'abord dissous (résorption), puis de l'os nouveau se dépose (formation). L'équilibre entre la résorption et la formation maintient la santé et la solidité de l'os.

Qu'est-ce que l'ostéoporose? Pourquoi la prévenir et la traiter?

L'ostéoporose est un amincissement et un affaiblissement de l'os. Elle survient fréquemment chez la femme après la ménopause, mais peut également survenir chez l'homme.

L'ostéoporose apparaît généralement chez la femme plusieurs années après la ménopause. La ménopause commence lorsque les ovaires arrêtent de produire des œstrogènes (hormones sexuelles féminines), ou lorsqu'ils sont enlevés, lors d'une hystérectomie (ablation de l'utérus) par exemple. Plus la ménopause arrive tôt, plus le risque d'ostéoporose augmente. Chez l'homme, l'ostéoporose peut survenir pour différentes raisons: âge avancé, faible taux de testostérone (hormone sexuelle mâle). Dans tous les cas, la résorption de l'os est plus rapide que sa formation, ce qui produit une perte osseuse rendant les os fragiles. Pour préserver la santé du squelette, il faut donc entretenir la masse osseuse et empêcher la perte osseuse de se poursuivre.

L'ostéoporose débutante ne cause généralement pas de symptômes. Toutefois, non traitée, elle peut finir par causer des fractures. Ces fractures sont généralement douloureuses, mais les fractures des vertèbres peuvent passer inaperçues jusqu'à ce que la taille de la personne diminue. Les fractures peuvent survenir au cours d'activités quotidiennes ordinaires (p. ex.: soulever des objets) ou après un accident mineur qui ne briserait pas un os normal. Les fractures, habituellement à la hanche, aux vertèbres ou au poignet, peuvent non seulement causer de la douleur, mais aussi déclencher déformation et une invalidité (p. ex.: dos voûté par arrondissement de la colonne vertébrale; une perte de mobilité).

Comment peut-on traiter l'ostéoporose?

Le médecin vous a prescrit Sandoz Alendronate pour prévenir ou pour traiter l'ostéoporose. Non seulement Sandoz Alendronate peut prévenir la perte osseuse, mais le médicament contribue à remplacer l'os détruit et à diminuer le risque de fracture. Sandoz Alendronate peut donc prévenir l'ostéoporose ou renverser sa progression.

Votre médecin vous conseillera peut-être également de modifier votre mode de vie:

Cesser de fumer. Le tabagisme, qui semble accélérer la perte osseuse, pourrait augmenter le risque de fracture.

Faire de l'exercice. Les os, comme les muscles, ont besoin d'exercice pour demeurer solides et en bonne santé. Consultez votre médecin avant de commencer un programme d'exercice.

Avoir une alimentation équilibrée. Votre médecin vous dira si vous devriez changer de régime ou prendre des suppléments.

Contre-indications:**Ne prenez pas Sandoz Alendronate en cas de:**

- troubles de l'œsophage (tuyau reliant la bouche à l'estomac);
- incapacité de rester debout ou assis, le dos droit, au moins 30 minutes;
- allergie à l'un des composants du médicament;
- faible taux de calcium sanguin;
- maladie rénale GRAVE (dans le doute, contactez votre médecin.

Ingrédient médicinal:

Chaque comprimé d'Sandoz Alendronate 70 mg contient de l'Alendronate Sodique.

Ingrédients non médicinaux:

Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose anhydre et stéarate de magnésium.

Formes pharmaceutiques offertes :

70 mg: chaque comprimé blanc à blanc cassé, ovale, biconvexe, gravé '70' sur un côté contient l'équivalent de 70 mg d'Alendronate Sodique. Offert en plaquettes alvéolées de 4 comprimés.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant de prendre Sandoz 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'angiogénèse; 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 mentionnés ci-dessus s'applique à votre cas, passez un examen dentaire avant de commencer votre traitement avec Sandoz Alendronate .

- Avez ou avez déjà eu des problèmes médicaux, notamment une maladie rénale.
- Avez ou avez 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 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).

Avisez toujours votre médecin de tous les médicaments que vous prenez ou projetez de prendre, y compris les produits en vente libre.

Consultez votre médecin si :

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

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas Sandoz Alendronate si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Pédiatrie

Sandoz Alendronate n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans.

Gériatrie

Sandoz Alendronate est aussi efficace et bien toléré après 65 ans que chez les patients plus jeunes.

Conduite automobile et utilisation de machines pendant un traitement par Sandoz Alendronate

Certains des effets secondaires rapportés avec Sandoz Alendronate pourraient affecter la conduite automobile ou l'utilisation de machines. Les réactions individuelles à Sandoz Alendronate varient (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES ET COMMENT RÉAGIR).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les suppléments de calcium, les antiacides et d'autres médicaments administrés par la bouche, pris en même temps qu'Sandoz Alendronate , nuisent à son absorption. Il faut donc attendre au moins une demi-heure après avoir pris Sandoz Alendronate avant de prendre un autre médicament par la bouche.

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Posologie usuelle :

Comment prendre Sandoz Alendronate une fois par semaine?

Votre médecin vous a prescrit Sandoz Alendronate une fois par semaine sous forme de comprimé. Pour profiter au mieux des avantages d'Sandoz Alendronate , voici ce que vous devez faire:

1. **Choisissez le jour de la semaine qui vous convient le mieux. Chaque semaine, prenez un comprimé d'Sandoz Alendronate au jour choisi.**
 2. **Dès le lever, avant de prendre tout aliment liquide ou solide, ou tout autre médicament, avalez un comprimé d'Sandoz Alendronate avec de l'eau ordinaire uniquement, de la manière suivante:**
 - Prenez un comprimé avec un grand verre (200 à 250 ml) d'eau ordinaire.
- Ne prenez **pas** Sandoz Alendronate avec:
- de l'eau minérale
 - du café ni du thé
 - du jus
- Les effets de « l'eau dure » sur l'absorption d'Sandoz Alendronate n'ont pas été évalués, mais cette eau pourrait réduire l'absorption du médicament à cause de sa teneur élevée en minéraux. Si votre eau est « dure », pensez à prendre le médicament avec de l'eau distillée (mais PAS avec de l'eau minérale).
- Il ne faut ni croquer ni sucer les comprimés d'Sandoz Alendronate .**
3. **Après avoir pris le comprimé d'Sandoz Alendronate , ne vous allongez pas -- tenez vous bien droit (assis, debout, en marchant) -- au moins 30 minutes ET jusqu'à ce que vous ayez pris le premier repas de la journée.**

4. **Ne prenez Sandoz Alendronate ni au coucher, ni avant de vous lever.**

Ces précautions accélèrent le passage du médicament vers l'estomac, ce qui diminue le risque d'irritation de l'oesophage (tuyau reliant la bouche à l'estomac).

5. **Après avoir pris le comprimé d'Sandoz Alendronate , attendez au moins 30 minutes avant de prendre tout aliment solide ou liquide, ou tout autre médicament,** dont les antiacides, les suppléments de calcium et les vitamines. Il faut prendre Sandoz Alendronate l'estomac vide pour qu'il soit efficace.
6. **En cas de difficulté ou de douleur en avalant, de douleurs à la poitrine, ou de brûlures d'estomac nouvelles ou qui s'aggravent, cessez immédiatement de prendre Sandoz Alendronate et communiquez avec votre médecin.**
7. Si vous oubliez une dose, prenez-la au lever, après vous être rendu compte de votre oubli. *Ne prenez jamais deux doses le même jour.* Puis, revenez à l'horaire habituel d'un comprimé par semaine, au jour choisi par vous.
8. Vous devez continuer à prendre Sandoz Alendronate aussi longtemps que votre médecin l'a prescrit. Sandoz Alendronate ne peut prévenir ou traiter 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 Sandoz Alendronate .

Pourquoi faut-il prendre ACH-Alendronae de façon continue?

Il est important de prendre Sandoz Alendronate à long terme pour aider à reconstruire l'os détruit. Il faut donc appliquer rigoureusement les instructions de votre médecin sur la prise d'Sandoz Alendronate , sans sauter de dose ni changer la façon de le prendre. Vous devez également continuer à appliquer les instructions de votre médecin sur le plan du mode de vie.

Surdosage :

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

Si vous croyez avoir pris trop d'ACH - 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 manquée :

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.* Puis, revenez à l'horaire habituel d'un comprimé par semaine, au jour choisi par vous.

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

Sandoz Alendronate peut provoquer des réactions inattendues ou indésirables :

- Troubles digestifs, y compris des nausées, des vomissements, de la diarrhée ou de la constipation.
- Trouble de l'oesophage (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 Sandoz 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'oesophage peuvent s'aggraver si vous continuez de prendre Sandoz Alendronate malgré l'apparition de symptômes évoquant une irritation de l'oesophage.
- Douleur 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., engourdissement ou picotement 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 MESURE À PRENDRE | | | | |
|--|--|---|--------------|---|
| Symptôme / effet | | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
| | | Si grave seulement | Tous les cas | |
| Peu fréquent | Réactions allergiques, telles que : - urticaire - gonflement 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 | | √ | |

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

| | | | | |
|------|---|--|---|---|
| | Douleur nouvelle ou inhabituelle à la hanche ou à la cuisse | | √ | |
| | Ulcères oesophagiens causant : - douleurs à la poitrine - brûlures d'estomac - difficulté à avaler ou des douleurs lorsque vous avalez | | | √ |
| | Ulcères d'estomac, ou tout autre ulcère gastroduodenal, 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 | | | √ |
| | Réaction cutanée grave | | | √ |
| | 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 | | | √ |
| Rare | 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 Sandoz Alendronate .

RANGEMENT DU MÉDICAMENT

Rangez Sandoz Alendronate à température ambiante 15 °C –30 °C (59 °F – 86 °F). Ne prenez pas ce médicament après le mois et l'année qui suivent l'inscription EXP (date de péremption) sur l'emballage.

Rangez Sandoz Alendronate et tout autre médicament hors de portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits à Santé Canada en ligne, par courriel ou par Fax :
-En visitant la page web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffets-canada/declaration-effets-indesirables.html>)
- ou par téléphone en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

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

POUR DE PLUS AMPLES INFORMATIONS

Comment obtenir de plus amples renseignements sur ACH-Alendronate et l'ostéoporose?

Vous pouvez obtenir des renseignements supplémentaires de votre médecin ou de votre pharmacien, qui possèdent plus d'informations sur Sandoz Alendronate et l'ostéoporose.

Ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé peuvent être obtenus en communiquant Sandoz Canada Inc., au : 1-800-361-3062

Ou faites une demande écrite à l'adresse suivante :

145, Jules-Léger
Boucherville, Québec
J4B 7K8

Ou par courriel à : medinfo@sandoz.com

Date de révision: 17 avril 2018