

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**PrAPO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub>**

Comprimés d'alendronate monosodique et de cholécalciférol

Comprimés, 70 mg / 70 mcg (2 800 UI) et 70 mg / 140 mcg (5 600 UI), voie orale

Norme Apotex

Régulateur du métabolisme osseux et vitamine D

APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto, (Ontario)  
M9L 1T9

Date d'approbation initiale :  
03 mai 2016

Date de révision :  
27 mars 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 279824

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>	2024-03
---	---------

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES.....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées.....	5
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	6
4.4 Administration .....	6
4.5 Dose oubliée.....	7
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>7</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....</b>	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>8</b>
7.1 Populations particulières.....	13
7.1.1 Femmes enceintes .....	13
7.1.2 Allaitement.....	13
7.1.3 Enfants.....	13
7.1.4 Personnes âgées.....	13
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>14</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	14
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	14
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques .....	19
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	20

8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	20
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>21</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	21
9.4	Interactions médicament-médicament.....	21
9.5	Interactions médicament-aliment.....	23
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	23
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	23
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>23</b>
10.1	Mode d'action .....	23
10.2	Pharmacodynamie .....	23
10.3	Pharmacocinétique.....	25
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>30</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>31</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>31</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>32</b>
14.1	Études cliniques par indication.....	32
14.2	Études de biodisponibilité comparatives.....	46
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>47</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>47</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>	<b>50</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>	<b>51</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> (alendronate monosodique/cholécalciférol) est indiqué dans les cas suivants :

- Traitement de l'ostéoporose postménopausique
- Traitement de l'ostéoporose chez les hommes

Dans le traitement de l'ostéoporose, le composant alendronate monosodique d'APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> accroît la masse osseuse et peut prévenir les fractures, notamment à la hanche et à la colonne vertébrale (fractures-tassements).

Une masse osseuse faible (soit au moins 2,5 écarts types sous la moyenne observée avant la ménopause, par exemple) ou des fractures ostéoporotiques actuelles ou anciennes sont les critères permettant de poser un diagnostic d'ostéoporose.

Les patients atteints d'ostéoporose présentent un risque accru de déficit en vitamine D, en particulier les sujets âgés de plus de 70 ans, les personnes confinées à la maison et les patients souffrant d'une maladie chronique. Ces patients peuvent avoir besoin d'un supplément de vitamine D en plus de l'apport fourni par APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration](#)). Les sujets vivant sous de hautes latitudes (dont la plus grande partie du Canada) peuvent aussi avoir besoin d'un supplément additionnel.

Un apport adéquat en calcium est également requis.

Les patients souffrant de malabsorption gastro-intestinale peuvent présenter une absorption inadéquate de vitamine D<sub>3</sub> et avoir besoin de supplément additionnel.

On ne doit pas administrer APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> seul pour traiter une carence en vitamine D (généralement définie par des taux de 25-hydroxyvitamine D < 22,5 nmol/L ou 9 ng/mL).

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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

#### 1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) :

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

## 1.2 Personnes âgées

Personnes âgées ( $\geq 65$  ans) :

Dans les études cliniques, on n'a observé aucune différence liée à l'âge quant à l'efficacité et à l'innocuité de alendronate (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Les besoins quotidiens en vitamine D<sub>3</sub> peuvent être augmentés chez les personnes âgées.

## 2 CONTRE-INDICATIONS

APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> est contre-indiqué chez les patients qui présentent :

- une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#);
- des anomalies œsophagiennes retardant la vidange de l'œsophage, telles une sténose ou une achalasie;
- une incapacité de rester debout ou assis, le dos droit, durant au moins 30 minutes;
- une hypocalcémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme](#));
- une insuffisance rénale lorsque la clairance de la créatinine est  $< 0,58$  mL/s ( $< 35$  mL/min) (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance rénale](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- Tous les patients doivent prendre des suppléments de calcium ou de vitamine D, ou des deux, si leur apport est inadéquat. Les professionnels de la santé devraient tenir compte de l'apport en vitamine D provenant des suppléments vitaminiques et des suppléments alimentaires. Les patients présentant un risque accru de déficit en vitamine D (p. ex., les sujets âgés de plus de 70 ans, les personnes confinées à la maison et les patients souffrant d'une maladie chronique) devraient recevoir APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> (70 mg/5 600 UI) et pourraient avoir besoin d'un supplément de vitamine D additionnel. Chez les patients de 50 ans et plus, la dose recommandée de vitamine D est d'au moins 800 UI par jour. Les sujets vivant sous de hautes latitudes (dont la plus grande partie du Canada) peuvent aussi avoir besoin d'un supplément additionnel (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme](#)).
- La durée optimale du traitement de l'ostéoporose au moyen de bisphosphonates n'a pas été déterminée. On doit réévaluer périodiquement chez chaque patient la nécessité de poursuivre le traitement en fonction des bienfaits et des risques potentiels d'APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub>.
- Bien que l'on n'ait mené aucune étude dans le but d'évaluer précisément les effets résultant du remplacement d'un autre traitement médicamenteux contre l'ostéoporose

par APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub>, aucun effet néfaste connu ou théorique n'a été souligné chez les patients ayant reçu d'autres médicaments contre l'ostéoporose.

#### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

La posologie recommandée est d'un comprimé APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> (70 mg/2 800 UI) ou APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> (70 mg/5 600 UI), une fois par semaine. La posologie appropriée d'APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> doit être établie par le professionnel de la santé en fonction des besoins du patient en vitamine D.

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients âgés voir [1.2 Personnes âgées](#).

**Enfants (< 18 ans) :** L'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [1 INDICATIONS, 1.1 Enfants](#)).

**Insuffisance rénale :** Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine comprise entre 0,58 et 1 mL/s [35 et 60 mL/min]). APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 0,58 mL/s [< 35 mL/min]) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

#### 4.4 Administration

APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> doit être pris uniquement avec de l'eau ordinaire, au moins 30 minutes avant tout aliment solide ou liquide, ou tout autre médicament. D'autres boissons (y compris l'eau minérale), les aliments solides et certains médicaments réduisent l'absorption de l'alendronate (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Si l'intervalle est inférieur à 30 minutes, l'absorption d'APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> sera moindre et, par voie de conséquence, ses effets aussi.

En vue de faciliter le transit du médicament jusqu'à l'estomac et de réduire ainsi le risque d'irritation œsophagienne, il faut informer les patients qu'ils doivent avaler le comprimé APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> uniquement au lever avec un grand verre d'eau (200 à 250 mL) et de ne pas s'allonger durant au moins les 30 minutes qui suivent et jusqu'à ce qu'ils aient pris le premier repas de la journée. Les patients ne doivent pas prendre APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> le soir au coucher ni le matin avant le lever. Il faut informer les patients que la non-observance de ces recommandations peut augmenter le risque de troubles œsophagiens (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Les comprimés APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> ne doivent pas être croqués, sucés, coupés ou écrasés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

#### 4.5 Dose oubliée

Il faut aviser les patients que, s'ils oublient une dose d'APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub>, ils doivent prendre un comprimé le matin au lever après s'être rendu compte de leur oubli. Ils ne doivent pas prendre deux comprimés le même jour. Ils doivent poursuivre le schéma posologique établi, qui est d'un comprimé une fois par semaine, et prendre le comprimé suivant au jour normalement prévu.

## 5 SURDOSAGE

### Alendronate monosodique

On ne possède aucune donnée précise concernant le traitement d'un surdosage avec l'alendronate. Un surdosage par voie orale peut provoquer une hypocalcémie, une hypophosphatémie et des effets indésirables au niveau des voies digestives supérieures, tels malaises d'estomac, pyrosis, œsophagite, gastrite ou ulcère. En pareil cas, on doit administrer du lait ou des antiacides pour fixer l'alendronate. En raison du risque d'irritation œsophagienne, il est déconseillé de provoquer des vomissements et le patient ne doit pas s'allonger.

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

### Cholécalciférol

La vitamine D administrée durant de longues périodes à des adultes généralement en bonne santé à des doses inférieures à 10 000 UI par jour ne s'est pas révélée toxique. Dans une étude clinique menée chez des adultes en bonne santé, la vitamine D<sub>3</sub> administrée à une dose quotidienne de 4 000 UI pendant une période allant jusqu'à cinq mois n'a pas provoqué d'hypercalciurie ni d'hypercalcémie.

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

**Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé / 91,37 mg d'alendronate monosodique, soit l'équivalent de 70 mcg d'alendronate sous la forme d'acide libre et 70 mcg de cholécalciférol, soit l'équivalent de 2 800 unités internationales (UI) de vitamine D <sub>3</sub> .	Cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, hydroxypropyl méthylcellulose, hydroxytoluène butylé, mannitol et stéarate de magnésium.

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé / 91,37 mg d'alendronate monosodique, soit l'équivalent de 70 mcg d'alendronate sous la forme d'acide libre et 140 mcg de cholécalciférol, soit l'équivalent de 5 600 unités internationales (UI) de vitamine D <sub>3</sub> .	Cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, hydroxypropyl méthylcellulose, hydroxytoluène butylé, mannitol et stéarate de magnésium.

Les comprimés APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> (70 mg/2 800 UI) sont blancs à blanc cassé, ovales, et biconvexes, portant l'inscription « APO » sur un côté et « A-D28 » de l'autre.

Les comprimés APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> (70 mg/2 800 UI) sont offert en plaquettes alvéolées de 4 comprimés.

Les comprimés APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> (70 mg/5 600 UI) sont blancs à blanc cassé, biconvexes, rectangulaires, portant l'inscription « APO » sur un côté et « ALE-D56 » de l'autre.

Les comprimés APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> (70 mg/5 600 UI) sont offert en plaquettes alvéolées de 4 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

En vue de faciliter le transit du médicament jusqu'à l'estomac et de réduire ainsi le risque d'irritation œsophagienne, il faut informer les patients qu'ils doivent avaler chaque comprimé APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> avec un grand verre d'eau (200 à 250 mL) et de ne pas s'allonger durant au moins les 30 minutes qui suivent et jusqu'à ce qu'ils aient pris le premier repas de la journée. Les patients ne doivent pas sucer ni croquer les comprimés en raison de la possibilité d'une ulcération oropharyngée. Il faut préciser aux patients qu'ils ne doivent pas prendre APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> le soir au coucher, ni le matin avant le lever. Il faut informer les patients que la non-observance de ces recommandations peut augmenter le risque de troubles œsophagiens. Il faut avertir les patients qu'en présence de tout symptôme œsophagien (telles une difficulté à avaler ou une déglutition douloureuse, des douleurs rétrosternales, ou encore l'apparition ou l'aggravation de brûlures d'estomac), ils doivent interrompre immédiatement la prise d'APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> et consulter leur médecin (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration](#)).

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

## Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets sur la capacité à conduire un véhicule ou à faire fonctionner une machine n'ont fait l'objet d'aucune étude. Toutefois, certains effets secondaires qui ont été rapportés avec APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> (p. ex., étourdissements, vertiges, troubles visuels et douleurs intenses aux os, aux muscles ou aux articulations) peuvent affecter la capacité de certains patients à conduire un véhicule ou à faire fonctionner une machine. La réponse au traitement avec APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> peut varier d'une personne à l'autre.

## Endocrinien/métabolisme

Si le patient présente une hypocalcémie, il faut corriger celle-ci avant d'instaurer un traitement au moyen d'APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Il faut également traiter tout autre trouble qui influe sur le métabolisme des minéraux (telle une carence en vitamine D). Chez les patients qui présentent de tels troubles, il importe de surveiller la concentration sérique de calcium et l'apparition de symptômes d'hypocalcémie au cours du traitement avec APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub>. Une hypocalcémie symptomatique a été rapportée, quoique rarement, aussi bien en présence qu'en l'absence de facteurs prédisposants connus. On doit aviser les patients de signaler à leur médecin tout symptôme d'hypocalcémie tel que paresthésie et spasmes musculaires. Les médecins doivent évaluer attentivement les patients chez qui une hypocalcémie apparaît au cours d'un traitement avec APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> et rechercher les facteurs prédisposant à ce trouble.

Comme alendronate, par ses effets favorables, accroît le contenu minéral de l'os, de faibles diminutions asymptomatiques des taux sériques de calcium et de phosphore peuvent survenir au cours du traitement.

On ne doit pas administrer APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> seul pour traiter une carence en vitamine D (généralement définie par des taux de 25-hydroxyvitamine D < 22,5 nmol/L ou 9 ng/mL).

Les patients atteints d'ostéoporose présentent un risque accru de déficit en vitamine D, en particulier les sujets âgés de plus de 70 ans, les personnes confinées à la maison et les patients souffrant d'une maladie chronique. Ces patients pourraient avoir besoin d'un supplément de vitamine D en plus de l'apport fourni par APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration](#)). Les sujets vivant sous de hautes latitudes (dont la plus grande partie du Canada) peuvent aussi avoir besoin d'un supplément additionnel.

Les patients présentant une malabsorption gastro-intestinale peuvent, eux aussi, avoir besoin de doses plus élevées de supplément en vitamine D. On devrait envisager de doser la 25-hydroxyvitamine D dans ces cas.

Les suppléments de vitamine D<sub>3</sub> peuvent aggraver une hypercalcémie ou une hypercalciurie, ou les deux à la fois, lorsqu'ils sont administrés à des patients atteints d'une maladie associée

à une surproduction non maîtrisée de 1,25-dihydroxyvitamine D (p. ex., leucémie, lymphome, sarcoïdose). On doit surveiller les taux urinaire et sérique de calcium chez ces patients.

### **Gastro-intestinal**

À l'instar des autres préparations qui renferment un bisphosphonate, APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> peut causer une irritation locale de la muqueuse des voies digestives supérieures.

Des effets indésirables au niveau de l'œsophage, tels une œsophagite, des érosions et des ulcères œsophagiens, suivis, dans de rares cas, d'une sténose ou d'une perforation de l'œsophage, ont été signalés chez des patients qui ont reçu APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). Dans certains cas, ces effets ont été sévères et ont nécessité l'hospitalisation du patient. Par conséquent, les médecins devraient demeurer à l'affût de tout signe ou symptôme évoquant un effet indésirable au niveau de l'œsophage, et avertir les patients d'interrompre immédiatement la prise d'APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> et de consulter un médecin en présence de dysphagie, d'odynophagie ou de douleurs rétrosternales, ou en cas d'apparition ou d'aggravation de brûlures d'estomac.

Le risque d'effets indésirables sévères au niveau de l'œsophage semble plus grand pour les patients qui s'allongent après avoir pris comprimés alendronate monosodique / cholécalciférol et pour ceux qui n'avalent pas le médicament avec la quantité d'eau recommandée ou qui continuent à prendre comprimés alendronate monosodique / cholécalciférol malgré l'apparition de symptômes évoquant une irritation œsophagienne. Par conséquent, il est très important de donner tous les renseignements posologiques nécessaires au patient et de s'assurer qu'il les a bien compris (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

En raison des effets irritants potentiels d'APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> sur la muqueuse des voies digestives supérieures et de l'aggravation possible des maladies sous-jacentes, il faut user de prudence lorsque APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> est administré à des patients atteints de troubles évolutifs des voies digestives supérieures, tels une dysphagie, des troubles œsophagiens (y compris un œsophage de Barrett connu), une gastrite, une duodénite ou des ulcères.

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

### **Musculo-squelettique**

*Fractures atypiques* : Des fractures sous-trochantériennes, de l'extrémité supérieure de la diaphyse fémorale et d'autres os liées à des traumatismes de faible énergie ont été rapportées chez certains patients qui prenaient de l'alendronate depuis une longue période (dans la plupart des cas, les fractures sont survenues 18 mois à 10 ans après l'instauration du

traitement). Dans certains cas, il s'agissait de fractures de fatigue (dont certaines ont été signalées comme des fractures par insuffisance) qui sont survenues en l'absence de traumatisme apparent ou qui ont été causées par une force externe légère. Chez certains patients, une douleur prodromique, souvent associée à des signes radiologiques évoquant une fracture de fatigue, était présente dans la région atteinte durant les semaines ou les mois précédant la fracture complète. Dans environ le tiers des cas de fractures du fémur signalés, les fractures étaient bilatérales; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients ayant subi une fracture de fatigue de la diaphyse fémorale. Une mauvaise guérison de ces fractures a également été signalée. Les patients chez qui l'on soupçonne une fracture de fatigue devraient faire l'objet d'une évaluation qui inclura la recherche des causes et des facteurs de risque de fractures de fatigue (p. ex., carence en vitamine D, malabsorption, glucocorticothérapie, arthrite ou fracture d'un membre inférieur, antécédents de fracture de fatigue, exercices intensifs ou accrus, diabète, consommation excessive d'alcool) et recevoir les soins orthopédiques appropriés. Il convient d'envisager l'arrêt du traitement au moyen de l'alendronate chez les patients victimes de fractures de fatigue, après une évaluation individuelle des bienfaits et des risques escomptés (Voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

*Douleur musculosquelettique* : Les données de post commercialisation rapportent des douleurs osseuses, articulaires ou musculaires, graves et même parfois invalidantes, chez les patients recevant des bisphosphonates approuvés pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose. Cependant, ces effets ont été rares. Alendronate fait partie de cette catégorie de médicaments. La plupart des sujets étaient des femmes ménopausées. Ces symptômes sont apparus entre un jour et plusieurs mois après le début du traitement. La plupart des patients ont été soulagés de leur douleur à l'arrêt du traitement. Chez un sous-groupe de sujets, les symptômes ont réapparu à la reprise du traitement avec le même médicament ou un autre bisphosphonate (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

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

*Ostéonécrose* : Une ostéonécrose de la mâchoire a été rapportée chez des patients qui recevaient des traitements comportant des bisphosphonates. La majorité des cas sont survenus à la suite de l'extraction d'une dent associée à un retard de guérison chez des patients cancéreux recevant des bisphosphonates par voie intraveineuse. Un grand nombre de ces patients étaient aussi soumis à une chimiothérapie et à une corticothérapie. Cependant, certains des cas ont été signalés chez des patients recevant des bisphosphonates par voie orale pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique ou d'autres maladies. La majorité des cas rapportés étaient associés à des interventions dentaires, telle l'extraction d'une dent. De nombreux patients présentaient des signes d'infection locale, y compris une ostéomyélite (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

On devrait envisager un examen dentaire et des soins préventifs appropriés avant un traitement

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

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

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

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

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.

### **Ophtalmologique**

Des symptômes oculaires, y compris conjonctivite, uvéite, épisclérite et sclérite, ont été signalés lors du traitement avec l'alendronate. Les patients présentant des symptômes oculaires autres qu'une conjonctivite non compliquée doivent être orientés vers un ophtalmologiste pour une évaluation. En présence de symptômes oculaires inflammatoires, le traitement pourrait être interrompu (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

### **Rénal**

APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 0,58 mL/s [ $< 35$  mL/min]) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

## **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

- **Fertilité**

L'effet de alendronate monosodique / cholécalciférol sur la fertilité humaine n'a pas été évalué. Les données des études menées chez les animaux sont incluses dans la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 Femmes enceintes**

APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes. Alendronate monosodique / cholécalciférol n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes.

#### **7.1.2 Allaitement**

APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. On ignore si l'alendronate ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu.

#### **7.1.3 Enfants**

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### **7.1.4 Personnes âgées**

Dans les études cliniques, on n'a observé aucune différence liée à l'âge quant à l'efficacité et à l'innocuité de alendronate (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Les besoins quotidiens en vitamine D<sub>3</sub> peuvent être augmentés chez les personnes âgées.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Les effets indésirables reliés au médicament les plus fréquents comprennent les troubles gastro-intestinaux (douleur abdominale, dyspepsie, constipation, diarrhée, flatulences, ulcère

œsophagien, dysphagie, régurgitation acide, mélæna, nausées et distension abdominale), les douleurs musculosquelettiques (os, muscles ou articulations) et les céphalées.

Il importe de suivre les directives posologiques recommandées. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal](#) et [4.4 Administration](#).

Une ostéonécrose de la mâchoire et des fractures osseuses atypiques ont été observées après la commercialisation (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Musculo-squelettique](#)).

## 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Alendronate

### Traitement de l'ostéoporose

#### Femmes ménopausées :

Dans deux études multicentriques (l'une américaine et l'autre internationale) de trois ans, menées à double insu et contrôlées par placebo, dont les plans expérimentaux étaient presque identiques et qui regroupaient 994 femmes ménopausées, le profil d'innocuité global de alendronate à la posologie de 10 mg/jour a été semblable à celui d'un placebo. Le taux d'abandon du traitement en raison d'effets indésirables cliniques a été de 4,1 % chez les 196 patientes traitées avec alendronate à raison de 10 mg/jour et de 6,0 % chez les 397 patientes recevant un placebo.

Le tableau suivant présente les effets indésirables, considérés par les investigateurs comme peut-être, probablement ou certainement reliés au médicament, qui sont survenus à une fréquence  $\geq 1$  % chez les patientes traitées avec alendronate à raison de 10 mg/jour et chez celles qui ont reçu un placebo.

#### **Tableau 2 – Effets indésirables reliés au médicament\* rapportés chez $\geq 1$ % des patientes dans des études ayant porté sur le traitement de l'ostéoporose**

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

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

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

Durant la période de prolongation de deux ans (quatrième et cinquième année de traitement) des deux études mentionnées précédemment, le profil d'innocuité global de alendronate à la posologie de 10 mg/jour a été semblable à celui noté avec le placebo durant les trois premières années de traitement. De plus, le taux d'interruption du traitement en raison d'effets indésirables observé chez les patientes traitées avec alendronate à raison de 10 mg/jour a été semblable à celui noté durant les trois premières années de l'étude.

Dans l'étude FIT (Fracture Intervention Trial), la fréquence d'interruption du traitement en raison d'effets indésirables cliniques a été de 9,1 % chez les 3 236 patientes traitées avec

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

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

**Tableau 3 – Effets indésirables reliés au médicament\* rapportés chez  $\geq 1$  % des patientes dans des études ayant porté sur le traitement de l'ostéoporose**

	<b>Alendronate 70 mg 1 fois/semaine n = 519 (%)</b>	<b>Alendronate 10 mg/jour n = 370 (%)</b>
<b>Appareil gastro-intestinal</b>		
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
Flatulences	0,4	1,6
Gastrite	0,2	1,1
Ulcère gastrique	0,0	1,1
<b>Appareil musculosquelettique</b>		
Douleurs musculosquelettiques (os, muscles ou articulations)	2,9	3,2
Crampes musculaires	0,2	1,1

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

#### **Hommes :**

Dans le cadre de deux études multicentriques à double insu et contrôlées par placebo, menées

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

**Autres études chez l'homme et la femme :**

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

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

**Prévention de l'ostéoporose postménopausique :**

L'innocuité de alendronate administré à raison de 5 mg par jour chez les femmes ménopausées de 40 à 60 ans a été évaluée dans le cadre de trois études contrôlées par placebo menées à double insu et avec répartition aléatoire auprès de plus de 1 400 patientes qui ont reçu alendronate durant 2 ou 3 ans. Dans ces études, le profil d'innocuité global de alendronate à la posologie de 5 mg par jour a été semblable à celui observé pour le placebo. Le taux d'interruption du traitement en raison de tout effet indésirable clinique a été de 7,5 % chez les 642 patientes traitées avec alendronate à raison de 5 mg par jour et de 5,7 % chez les 648 patientes ayant reçu un placebo. Le tableau suivant présente les effets indésirables, considérés par les investigateurs comme peut-être, probablement ou certainement reliés au médicament, qui sont survenus à une fréquence  $\geq 1$  % chez les patientes traitées avec alendronate à raison de 5 mg par jour et chez celles qui ont reçu un placebo.

**Tableau 4 – Effets indésirables reliés au médicament\* rapportés chez  $\geq 1$  % des patientes dans des études ayant porté sur la prévention de l'ostéoporose**

	<b>Alendronate 5 mg/jour n = 642 (%)</b>	<b>Placebo n = 648 (%)</b>
<b>Appareil gastro-intestinal</b>		
Douleur abdominale	1,7	3,4
Régurgitation acide	1,4	2,5
Diarrhée	1,1	1,7
Dyspepsie	1,9	1,7

	<b>Alendronate 5 mg/jour n = 642 (%)</b>	<b>Placebo n = 648 (%)</b>
Nausées	1,4	1,4

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

#### **Administration concomitante d'une hormonothérapie ou d'une œstrogénothérapie substitutive :**

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

#### **Traitement et prévention de l'ostéoporose cortisonique :**

Dans le cadre de deux études cliniques multicentriques d'un an, contrôlées par placebo et menées à double insu auprès de patients recevant des corticostéroïdes, le profil d'innocuité et de tolérance global de alendronate administré à la dose de 5 mg ou de 10 mg par jour a été généralement semblable à celui observé avec le placebo. Le tableau suivant présente les effets indésirables considérés par les investigateurs comme peut-être, probablement ou certainement reliés au médicament, survenus à une fréquence  $\geq 1\%$  chez les patients traités avec alendronate à raison de 5 mg ou de 10 mg par jour et chez les patients ayant reçu un placebo.

**Tableau 5 – Effets indésirables reliés au médicament\* rapportés chez  $\geq 1\%$  des patients dans des études ayant porté sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortisonique**

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

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

médicament.

Le profil d'innocuité et de tolérance global observé au cours de la deuxième année chez les patients qui ont poursuivi le traitement pendant deux ans lors des études sur le traitement de l'ostéoporose cortisonique concorde avec celui noté au cours de la première année.

#### **Maladie osseuse de Paget :**

Au cours d'études cliniques (maladie de Paget et ostéoporose), les effets indésirables rapportés par 175 patients traités avec alendronate à raison de 40 mg/jour pendant 3 à 12 mois ont été semblables à ceux qui ont été signalés par les femmes ménopausées traitées avec alendronate à raison de 10 mg/jour. Toutefois, la fréquence des effets indésirables au niveau des voies digestives supérieures a été plus élevée parmi les patients qui recevaient alendronate à la posologie de 40 mg/jour (17,7 % avec alendronate contre 10,2 % avec le placebo). Des cas isolés d'œsophagite et de gastrite ont nécessité l'arrêt du traitement.

De plus, des douleurs musculosquelettiques (aux os, aux muscles ou aux articulations) décrites antérieurement par des patients pagétiques traités au moyen d'autres bisphosphonates, et considérées par les investigateurs comme peut-être, probablement ou certainement reliées au médicament, sont survenues chez environ 6 % des patients traités avec alendronate à la posologie de 40 mg/jour, comparativement à environ 1 % des patients recevant un placebo, mais ont rarement nécessité l'arrêt du traitement. La fréquence d'interruption du traitement en raison d'effets indésirables cliniques a été de 6,4 % chez les patients atteints de la maladie de Paget qui avaient reçu alendronate à la dose de 40 mg/jour et de 2,4 % chez les patients ayant reçu un placebo.

#### **Alendronate / cholécalférol**

Dans une étude internationale de 15 semaines, menée à double insu, auprès de femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose (n = 682) et d'hommes aussi atteints d'ostéoporose (n = 35), le profil d'innocuité de alendronate / cholécalférol (70 mg/2 800 UI) a été semblable à celui de alendronate administré à raison de 70 mg une fois par semaine. Dans l'étude de prolongation de 24 semaines menée à double insu auprès de 619 femmes et de 33 hommes, le profil d'innocuité de alendronate / cholécalférol (70 mg/2 800 UI) administré en concomitance avec un supplément additionnel de 2 800 UI de vitamine D<sub>3</sub> a été semblable à celui de alendronate / cholécalférol (70 mg/2 800 UI) administré seul.

### **8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques**

**Peau :** éruption cutanée et érythème

### **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives**

### **Conclusions de l'essai clinique**

Lors d'études cliniques multicentriques contrôlées et menées à double insu, des diminutions légères, transitoires et asymptomatiques des taux sériques de calcium et de phosphore ont été observées chez environ 18 % et 10 %, respectivement, des patients ayant reçu alendronate, contre environ 12 % et 3 % de ceux qui avaient reçu un placebo. Par ailleurs, la fréquence des cas où les réductions des taux sériques se situaient à des valeurs < 8,0 mg/dL (2,0 mM) pour le calcium et à des valeurs ≤ 2,0 mg P<sup>1</sup>/dL (0,65 mM) pour le phosphore a été similaire dans les deux groupes.

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

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

### 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de l'alendronate :

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

**Troubles dentaires** : ostéonécrose localisée de la mâchoire, généralement associée à une infection locale (y compris une ostéomyélite) ou à l'extraction d'une dent, accompagnées d'un retard de guérison (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

**Appareil gastro-intestinal** : œsophagite, érosions et ulcères œsophagiens, sténose ou perforation de l'œsophage et ulcération oropharyngée; ulcères gastriques ou duodénaux, certains sévères et ayant entraîné des complications (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

**Appareil musculosquelettique** : douleurs osseuses, articulaires ou musculaires, parfois sévères ou invalidantes; œdème articulaire, fractures de la diaphyse fémorale et d'autres os liées à des traumatismes de faible énergie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

**Système nerveux** : étourdissements, vertiges, dysgueusie.

---

<sup>1</sup> P : phosphore élémentaire

**Peau** : éruption cutanée (parfois accompagnée de photosensibilité), prurit, alopecie; réactions cutanées sévères, notamment syndrome de Stevens-Johnson et épidermolyse bulleuse toxique.

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

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude particulière sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée.

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

### 9.4 Interactions médicament-médicament

**Tableau 6 – Interactions avec l'alendronate monosodique**

[Nom propre/ nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Suppléments de calcium, antiacides, autres cations polyvalents et autres médicaments administrés par voie orale		Inhibition de l'absorption de l'alendronate	Il faut attendre au moins une demi-heure après la prise d'APO-ALENDRONATE / VITAMIN D <sub>3</sub> avant de prendre un autre médicament par voie orale.
Ranitidine	EC	Double la biodisponibilité de l'alendronate administré par voie orale	On ne connaît pas encore la portée clinique de cette biodisponibilité accrue, et l'on ne sait pas non plus si l'administration d'antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub> par voie orale permettrait d'obtenir une hausse semblable.

[Nom propre/ nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Hormonothérapie substitutive (œstrogènes ± progestatif)	EC	Augmentation plus marquée de la masse osseuse ainsi que ralentissement plus important du renouvellement osseux, comparativement à l'un ou l'autre des traitements administrés seuls	Le profil d'innocuité et de tolérabilité du traitement d'association concordait avec celui de chacun des médicaments pris isolément (voir <a href="#">8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques</a> , Administration concomitante d'une hormonothérapie ou d'une œstrogénothérapie substitutive). Ces études n'avaient pas l'envergure permettant d'évaluer l'efficacité du traitement d'association pour diminuer les fractures, et aucune différence significative relativement à la fréquence des fractures n'a été observée entre les groupes de traitement.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

Lors d'études ayant porté sur le traitement de l'ostéoporose chez l'homme et sur le traitement et la prévention de l'ostéoporose postménopausique et de l'ostéoporose cortisonique, alendronate a été administré conjointement avec de nombreux médicaments couramment prescrits sans que l'on ait observé d'interactions médicamenteuses défavorables. Dans les études cliniques, la fréquence des effets indésirables au niveau des voies digestives supérieures a été plus élevée chez les patients traités quotidiennement avec alendronate à des doses supérieures à 10 mg qui recevaient conjointement des préparations d'acide acétylsalicylique. Ce phénomène n'a toutefois pas été observé lors d'une étude avec le comprimé alendronate à 70 mg à prise hebdomadaire.

Comprimés d'alendronate monosodique et de cholécalférol peut être administré avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Lors d'une étude clinique contrôlée de trois ans (n = 2 027) durant laquelle la majorité des patientes ont reçu un traitement concomitant avec des AINS, la fréquence des effets indésirables au niveau des voies digestives supérieures observée dans le groupe traité avec alendronate à raison de 5 mg ou de 10 mg par jour a été semblable à celle qui a été notée dans le groupe placebo. Toutefois, comme l'utilisation d'AINS est liée à une irritation gastro-intestinale, il faut user de prudence lorsqu'on administre ces médicaments conjointement avec APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub>.

Interactions avec le cholécalférol

*Médicaments pouvant modifier l'absorption du cholécalférol*

L'olestra, les huiles minérales, l'orlistat et les résines fixatrices des acides biliaires (p. ex.,

cholestyramine et colestipol) peuvent réduire l'absorption de la vitamine D.

#### *Médicaments pouvant accroître le catabolisme du cholécalciférol*

Les anticonvulsivants, la cimétidine et les dérivés thiazidiques peuvent accroître le catabolisme de la vitamine D.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Les aliments et les boissons autres que l'eau ordinaire peuvent réduire de façon importante l'absorption et l'efficacité de l'alendronate. APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> doit être pris uniquement avec de l'eau ordinaire, au moins 30 minutes avant tout aliment solide ou liquide, ou tout autre médicament (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration](#)).

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Les plantes médicinales peuvent nuire à l'absorption de l'alendronate. APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> doit être pris au moins 30 minutes avant tout produit à base de plantes médicinales.

### **9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire**

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> contient de l'alendronate monosodique, un bisphosphonate, et du cholécalciférol (vitamine D<sub>3</sub>).

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

Le cholécalciférol (vitamine D<sub>3</sub>), un sécostérol, est le précurseur naturel de l'hormone régulatrice du calcium, le calcitriol (1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub>).

### **10.2 Pharmacodynamie**

Alendronate monosodique

L'alendronate est un bisphosphonate qui se lie à l'hydroxyapatite présente dans le tissu osseux et inhibe de façon spécifique l'activité des ostéoclastes, les cellules responsables de la

résorption osseuse. L'alendronate réduit l'ostéorésorption sans influencer directement la formation osseuse, quoique celle-ci finisse par diminuer, du fait que le renouvellement de l'os est réalisé par l'étroite interdépendance des phénomènes de résorption et de formation.

#### *Ostéoporose postménopausique :*

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

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

Le traitement à long terme de l'ostéoporose avec alendronate, administré à la posologie de 10 mg par jour pendant une période allant jusqu'à 5 ans, a réduit l'excrétion urinaire des marqueurs biologiques de l'ostéorésorption, soit la désoxypyridinoline et les N-téloptides assurant les liaisons intermoléculaires du collagène de type I, d'environ 50 % et 70 %, respectivement, ramenant ainsi le taux de ces marqueurs à des valeurs semblables à celles qu'on observe chez des femmes non ménopausées en bonne santé. Des réductions similaires ont été observées chez des patientes qui ont reçu alendronate à la dose de 5 mg par jour dans le cadre d'études sur la prévention de l'ostéoporose. Le ralentissement de la résorption osseuse évoqué par ces marqueurs était évident un mois à peine après le début du traitement avec alendronate et a atteint, après 3 à 6 mois, un plateau qui s'est maintenu pendant toute la durée du traitement. Dans les études sur le traitement de l'ostéoporose où alendronate a été administré à la posologie de 10 mg par jour, les taux des marqueurs de l'ostéof ormation ont diminué, la réduction ayant été d'environ 50 % dans le cas de l'ostéocalcine et de la

phosphatase alcaline de l'os et d'environ 25 % à 30 % dans le cas de la phosphatase alcaline sérique totale. Ces taux se sont stabilisés après 6 à 12 mois. Dans les études sur la prévention de l'ostéoporose où alendronate a été administré à la posologie de 5 mg par jour, le taux d'ostéocalcine et le taux sérique de phosphatase alcaline totale ont diminué d'environ 40 % et 15 %, respectivement. Des réductions similaires de la vitesse du renouvellement osseux ont été observées chez des femmes qui ont reçu alendronate à raison de 70 mg une fois par semaine pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique, dans le cadre d'une étude d'un an.

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

#### *Ostéoporose chez l'homme :*

Bien que la prévalence de l'ostéoporose soit moins élevée chez l'homme que chez la femme ménopausée, il n'en demeure pas moins qu'un nombre considérable de fractures ostéoporotiques surviennent chez les hommes. La prévalence des déformations vertébrales, pour sa part, semble être similaire chez l'homme et la femme. Chez l'homme, le traitement de l'ostéoporose au moyen de alendronate à raison de 10 mg par jour pendant 2 ans a réduit d'environ 60 % le taux d'excrétion urinaire des N-télopeptides assurant les liaisons intermoléculaires du collagène de type I et d'environ 40 % la phosphatase alcaline de l'os. Des réductions similaires ont été observées chez les hommes atteints d'ostéoporose qui ont reçu alendronate à raison de 70 mg une fois par semaine dans le cadre d'une étude d'un an.

### **10.3 Pharmacocinétique**

#### **Tableau 7 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'alendronate mesurés dans une population normale**

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

## Absorption

### Alendronate monosodique

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

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

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

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

## Cholécalciférol

À la suite de l'administration de alendronate / cholécalciférol (70 mg/2 800 UI) après le jeûne de la nuit et deux heures avant un déjeuner standard, l'aire moyenne sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps ( $ASC_{0-120\text{ h}}$ ) pour la vitamine D<sub>3</sub> (non ajustée en fonction du taux de vitamine D<sub>3</sub> endogène) a été de 296,4 ng·h/mL. La concentration sérique maximale ( $C_{\text{max}}$ ) moyenne de la vitamine D<sub>3</sub> a été de 14,8 nmol/L ou 5,9 ng/mL et le temps médian écoulé avant l'obtention de la concentration sérique maximale ( $T_{\text{max}}$ ) a été de 12 heures. À la suite de l'administration de alendronate / cholécalciférol (70 mg/5 600 UI) après le jeûne de la nuit et deux heures avant un repas, l'aire moyenne sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps ( $ASC_{0-80\text{ h}}$ ) pour la vitamine D<sub>3</sub> (non ajustée en fonction du taux de vitamine D<sub>3</sub> endogène) a été de 490,2 ng·h/mL. La concentration sérique maximale ( $C_{\text{max}}$ ) moyenne de la vitamine D<sub>3</sub> a été de 30,5 nmol/L ou 12,2 ng/mL et le temps médian écoulé avant l'obtention de la concentration sérique maximale ( $T_{\text{max}}$ ) a été de 10,6 heures. La biodisponibilité de la vitamine D<sub>3</sub> contenue dans alendronate / cholécalciférol (70 mg/2 800 UI) et alendronate / cholécalciférol (70 mg/5 600 UI) est semblable à celle d'une dose équivalente de vitamine D<sub>3</sub> administrée seule.

### Distribution :

#### Alendronate monosodique

Selon des études précliniques (menées chez des rats mâles), l'alendronate se retrouve temporairement dans les tissus mous à la suite de l'administration d'une dose de 1 mg/kg par voie intraveineuse, mais il est ensuite rapidement redistribué dans les os ou excrété dans l'urine. Chez l'humain, le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre, excluant le tissu osseux, est d'au moins 28 L. Les concentrations du médicament dans le plasma après l'administration de doses orales thérapeutiques sont trop faibles (moins de 5 ng/mL) pour que l'on puisse les déceler par des méthodes analytiques. Chez l'humain, le taux de fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 78 %.

#### Cholécalciférol

À la suite de son absorption, la vitamine D<sub>3</sub>, imbriquée dans les chylomicrons, passe dans le sang. La vitamine D<sub>3</sub> est rapidement distribuée, essentiellement dans le foie, où elle est métabolisée en 25-hydroxyvitamine D<sub>3</sub>, principale forme sous laquelle elle est stockée. Une plus faible quantité est distribuée dans les tissus adipeux et musculaire, où elle est stockée sous forme de vitamine D<sub>3</sub>, pour être ensuite libérée dans la circulation. La vitamine D<sub>3</sub> circulante est liée à la protéine fixatrice de la vitamine D.

### Métabolisme :

#### Alendronate monosodique

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

#### Cholécalciférol

La vitamine D<sub>3</sub> est rapidement métabolisée par hydroxylation dans le foie en 25-hydroxyvitamine D<sub>3</sub>. Elle est par la suite métabolisée par les reins en 1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub>, qui constitue la forme biologiquement active. Elle subit une autre hydroxylation avant son élimination. Un faible pourcentage de vitamine D<sub>3</sub> subit une glucuronidation avant son élimination.

#### Élimination :

##### Alendronate monosodique

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

#### Cholécalciférol

Lorsque la vitamine D<sub>3</sub> radioactive a été administrée à des sujets en bonne santé, le taux d'excrétion urinaire moyen de la radioactivité après 48 heures a été de 2,4 % et le taux d'excrétion fécale moyen de la radioactivité après 4 jours a été de 4,9 %. Dans les deux cas, la radioactivité a été excrétée presque exclusivement sous forme de métabolites du composé mère. La demi-vie moyenne de la vitamine D<sub>3</sub> dans le sérum à la suite de l'administration d'une dose orale de alendronate / cholécalciférol (70 mg/2 800 UI) est d'environ 24 heures.

#### Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : La pharmacocinétique de l'alendronate n'a pas été évaluée chez les personnes de moins de 18 ans. APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> n'est pas indiqué chez les enfants (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, 7.1.3 Enfants](#)).
- **Personnes âgées** :

Alendronate monosodique

La biodisponibilité et l'élimination (excrétion urinaire) chez des patients âgés ( $\geq 65$  ans) ont été semblables à celles observées chez des patients plus jeunes. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie dans ce groupe d'âge (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

#### Cholécalciférol

Les besoins quotidiens en vitamine D<sub>3</sub> peuvent être augmentés chez les personnes âgées.

- **Sexe** : La biodisponibilité d'une dose administrée par voie intraveineuse et la proportion de cette dose excrétée dans l'urine ont été similaires chez l'homme et la femme.
- **Origine ethnique** : Aucune étude n'a été effectuée dans le but d'évaluer les différences entre les races en ce qui a trait à la pharmacocinétique du médicament.
- **Insuffisance hépatique** : Comme les données indiquent que l'alendronate n'est pas métabolisé ni excrété dans la bile, aucune étude n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez ces derniers.

Il est possible que la vitamine D<sub>3</sub> ne soit pas adéquatement absorbée chez les patients qui souffrent de malabsorption en raison de la production inadéquate de bile.

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

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine comprise entre 0,58 et 1 mL/s [35 et 60 mL/min]). APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine  $< 0,58$  mL/s [ $< 35$  mL/min]) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à une température ambiante contrôlée (entre 15 °C et 30 °C) et à l'abri de la lumière et de l'humidité. Conserver les comprimés dans l'emballage d'origine jusqu'à leur utilisation.

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

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

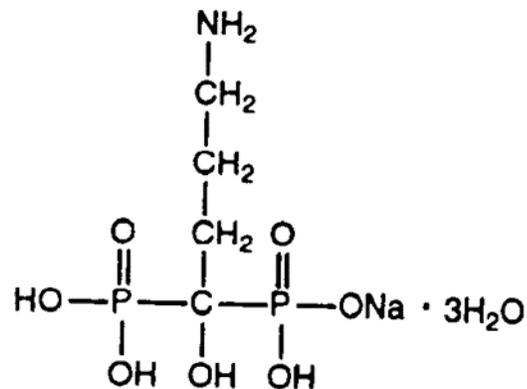
Alendronate monosodique

Nom propre : alendronate monosodique

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

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

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : L'alendronate se présente sous forme de poudre blanche non hygroscopique. Il est soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'alcool et pratiquement insoluble dans le chloroforme.

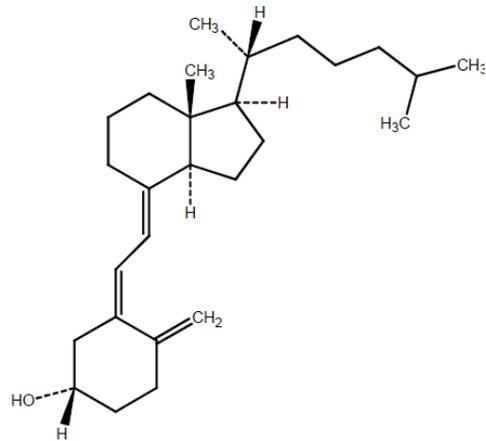
Cholécalciférol

Nom propre : cholécalciférol

Nom chimique : (3 $\beta$ ,5Z,7E)-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-triène-3-ol

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{27}H_{44}O$  et 384,64 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le cholécalférol se présente sous forme de poudre blanche à blanc jaunâtre. Le cholécalférol est pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans les solvants organiques courants et légèrement soluble dans les huiles végétales.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Études cliniques par indication

#### Études avec Alendronate / cholécalférol

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

**Tableau 8 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur le traitement de l'ostéoporose chez l'homme et de l'ostéoporose postménopausique**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
PN227	Étude multicentrique avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par comparateur actif	Étude initiale : FOV 70 / 2 800 FOS 70, prise orale 15 semaines	717	67 ans (35 à 89 ans)	Hommes Femmes
		Étude de prolongation : FOV 70 / 2 800 + cholécalférol 2 800 OU FOV 70 / 2 800 +	652	67 ans (41 à 89 ans)	Homme s Femmes

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
		PBO, prise orale 24 semaines			

FOV = alendronate (mg/semaine) / cholécalférol (UI/semaine); FOS = alendronate (mg/semaine); PBO = placebo (mg/semaine)

Dans une étude de 15 semaines, auprès de 717 femmes ménopausées et hommes dont l'âge moyen était de 67 ans, tous atteints d'ostéoporose (densité minérale osseuse [DMO] de la colonne lombaire d'au moins 2,5 déviations standard sous la moyenne avant la ménopause) ont été répartis au hasard pour recevoir une fois par semaine soit le comprimé alendronate / cholécalférol contenant 70 mg d'alendronate et 2 800 UI de vitamine D<sub>3</sub>, soit alendronate à 70 mg seul sans supplément de vitamine D. Les patients qui présentaient une carence en vitamine D (25-hydroxyvitamine D < 22,5 nmol/L ou 9 ng/mL) au départ ont été exclus de l'étude. Les patients traités avec alendronate monosodique (70 mg/2 800 UI) ont présenté une réduction moindre des taux sériques de calcium (-0,9 %) que les sujets ayant reçu alendronate à 70 mg seul (-1,4 %). De même, on a observé une hausse significativement moins élevée des taux d'hormone parathyroïdienne dans le groupe alendronate / cholécalférol (70 mg/2 800 UI) que dans le groupe alendronate à 70 mg seul (14 % et 24 %, respectivement).

La meilleure méthode d'évaluer la concentration de vitamine D dans l'organisme est la mesure du taux de 25-hydroxyvitamine D. Dans l'étude de 15 semaines mentionnée dans le paragraphe précédent, les taux initiaux de 25-hydroxyvitamine D étaient de 55,5 nmol/L (22,2 ng/mL) dans le groupe alendronate / cholécalférol et de 55,3 nmol/L (22,1 ng/mL) dans le groupe alendronate seul. Après 15 semaines de traitement, les taux moyens de 25-hydroxyvitamine D dans le groupe alendronate / cholécalférol et dans le groupe alendronate seul étaient de 57,8 nmol/L (23,1 ng/mL) et de 46,0 nmol/L (18,4 ng/mL), respectivement, soit une différence de 26 % en faveur de alendronate / cholécalférol. Les taux finaux de 25-hydroxyvitamine D à la semaine 15 sont résumés dans le tableau ci-dessous. La proportion de patients présentant un taux sérique de 25-hydroxyvitamine D < 37,5 nmol/L (15 ng/mL) était significativement moins élevée avec alendronate / cholécalférol à 70 mg/2 800 UI qu'avec alendronate à 70 mg (11,5 % vs 31,9 %) respectivement (p < 0,001).

**Tableau 9 – Taux de 25-hydroxyvitamine D à la semaine 15 d'un traitement au moyen de Alendronate / Cholécalférol (70 mg/2 800 UI) ou de Alendronate à 70 mg\***

Taux de 25-hydroxyvitamine D (nmol/L [ng/mL])	Nombre (%) de patients					
	< 22,5 [9]	22,5-35 [9-14]	37,5-47,5 [15-19]	50-60 [20-24]	62,5-72,5 [25-29]	75-155 [30-62]
Alendronate monosodique/choléc	4 (1,1)	37 (10,4)	87 (24,4)	84 (23,5)	82 (23,0)	63 (17,7)

	Nombre (%) de patients					
alCIFérol (70 mg/2 800 UI) (n = 357)						
Alendronate à 70 mg (n = 351)	46 (13,1)	66 (18,8)	108 (30,8)	58 (16,5)	37 (10,5)	36 (10,3)

\* Les patients qui présentaient une carence en vitamine D (25-hydroxyvitamine D < 22,5 nmol/L ou 9 ng/mL) au départ ont été exclus de l'étude.

Les patients qui ont terminé l'étude de 15 semaines mentionnée ci-dessus (n = 652) ont participé à une étude de prolongation de 24 semaines. Ils ont tous reçu alendronate / cholécalférol (70 mg/2 800 UI) et ont par la suite été répartis au hasard pour recevoir un supplément de 2 800 UI de vitamine D<sub>3</sub> une fois par semaine (groupe 5 600 UI de vitamine D<sub>3</sub>) ou le placebo correspondant (groupe 2 800 UI de vitamine D<sub>3</sub>). À la fin des 24 semaines de prolongation du traitement (39 semaines après le début de l'étude initiale), les taux moyens de 25-hydroxyvitamine D étaient de 69,8 nmol/L (27,9 ng/mL) et de 64,0 nmol/L (25,6 ng/mL) dans les groupes ayant reçu 5 600 UI et 2 800 UI de vitamine D<sub>3</sub>, respectivement. La variation moyenne des taux de 25-hydroxyvitamine D par rapport aux taux initiaux était supérieure dans le groupe ayant reçu 5 600 UI de vitamine D<sub>3</sub> (p < 0,001). Le pourcentage de patients qui présentaient une hypercalciurie à la semaine 39 n'était pas statistiquement différent entre les groupes de traitement.

Les taux finaux de 25-hydroxyvitamine D à la semaine 39 sont résumés dans le tableau ci-dessous. La proportion de patients présentant un taux sérique de 25-hydroxyvitamine D < 37,5 nmol/L (15 ng/mL) était moins élevée, mais de façon non significative, dans le groupe ayant reçu 5 600 UI de vitamine D<sub>3</sub> que dans celui ayant reçu 2 800 UI (3,1 % vs 5,6 %), respectivement (p < 0,12).

**Tableau 10 – Taux de 25-hydroxyvitamine D à la semaine 39 d'un traitement au moyen d'Alendronate / Cholécalférol**

Taux de 25-hydroxyvitamine D à la semaine 39 d'un traitement au moyen d'Alendronate / Cholécalférol						
	Nombre (%) de patients					
Taux de 25-hydroxyvitamine D (nmol/L [ng/mL])	< 22,5 [9]	22,5-35 [9-14]	37,5-47,5 [15-19]	50-60 [20-24]	62,5-72,5 [25-29]	75-155 [30-59]
Alendronate / cholécalférol (groupe 5 600 UI de vitamine D <sub>3</sub> )* (n = 321)	0	10 (3,1)	29 (9,0)	79 (24,6)	87 (27,1)	116 (36,1)
Alendronate / cholécalférol (groupe 2 800 UI de vitamine D <sub>3</sub> )** (n = 320)	1 (0,3)	17 (5,3)	56 (17,5)	80 (25,0)	74 (23,1)	92 (28,8)

\* Les patients ont reçu alendronate à 70 mg ou alendronate / cholécalférol (70 mg/2 800 UI)

durant l'étude initiale de 15 semaines, puis alendronate / cholécalciférol (70 mg/2 800 UI) et un supplément additionnel de 2 800 UI de vitamine D<sub>3</sub> durant la période de prolongation de 24 semaines.

\*\* Les patients ont reçu alendronate à 70 mg ou alendronate / cholécalciférol (70 mg/2 800 UI) durant l'étude initiale de 15 semaines, puis alendronate / cholécalciférol (70 mg/2 800 UI) et un placebo de vitamine D<sub>3</sub> durant la période de prolongation de 24 semaines.

## Études avec Alendronate

### Traitement de l'ostéoporose postménopausique

**Tableau 11 – Résumé des caractéristiques démographiques des patientes dans les essais cliniques sur le traitement de l'ostéoporose postménopausique**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
PN035	Étude de prolongation multicentrique à double insu, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire et groupes parallèles	PBO FOS 5 mg FOS 10 mg FOS 20/5 mg Prise orale 3 ans	478	45 à 82 ans	Femmes
PN037	Étude de prolongation multicentrique à double insu, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire et groupes parallèles	PBO FOS 5 mg FOS 10 mg FOS 20/5 mg Prise orale 3 ans	516	44 à 84 ans	Femmes
PN041	Étude à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles	PBO FOS 10 mg FOS 20 mg CTs Prise orale 2 ans	286	48 à 76 ans	Femmes
PN118	Étude multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire	FOS 10 mg FOS 35 mg (2 f.p.s.) FOS 70 mg (1 f.p.s.) Prise orale 1 an	1 258	42 à 95 ans	Femmes

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
PN026	Étude multicentrique à double insu, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire et groupes parallèles	PBO FOS 5 mg FOS 10 mg FOS 20 mg/PBO FOS 40 mg/PBO FOS 40 mg/2,5 mg Prise orale 2 ans (+1* an)	188	42 à 75 ans	Femmes
PN054	Étude à double insu, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire et groupes parallèles	PBO FOS 1 mg FOS 2,5 mg FOS 5 mg Prise orale 2 ans	359	59 à 85 ans	Femmes
FIT 1	Étude contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire	PBO FOS 10 mg Prise orale 3 ans	2 027	55 à 81 ans	Femmes
FIT 2	Étude contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire	PBO FOS 10 mg Prise orale 4 ans	4 432	55 à 80 ans	Femmes
PN072	Étude multicentrique à double insu, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire	FOS 10 mg + œstrogènes conjugués à 0,625 mg OU œstrogènes conjugués à 0,625 mg OU PBO OU FOS 10 mg Prise orale 2 ans	425	42 à 82 ans	Femmes
PN097	Étude multicentrique à triple insu, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire et groupes parallèles	FOS 10 mg/jour + HTS (œstrogènes + progestatif) OU PBO/HTS Prise orale 1 an	428	40 à 84 ans	Femmes

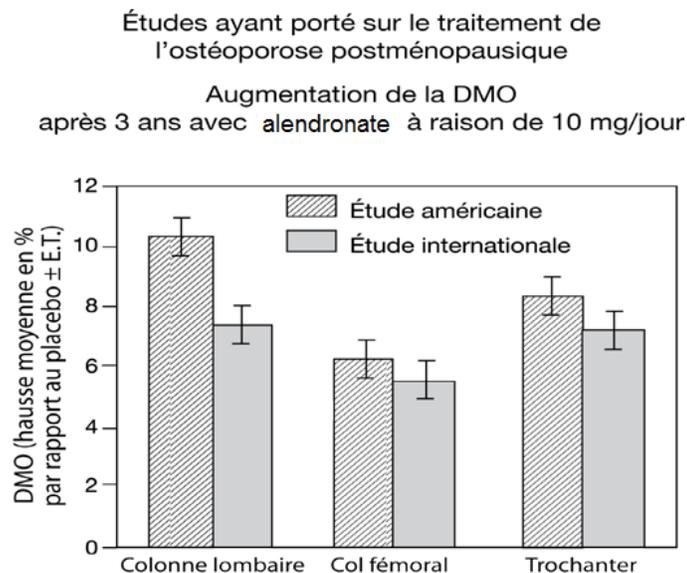
PBO = placebo; FOS = alendronate (mg/jour); CTs = calcitonine de saumon par voie intranasale à

100 UI/jour; FOS 20/PBO, FOS 40/PBO = alendronate à 20 ou 40 mg pendant un an, suivi par un placebo pendant un an; FOS 40/2,5 = alendronate à 40 mg pendant trois mois, suivi par une dose de 2,5 mg pendant 21 mois; FOS 20/5 = alendronate à 20 mg pendant deux ans, suivi par une dose de 5 mg pendant un an; f.p.s. = fois par semaine; HTS = hormonothérapie substitutive

\* Après deux ans de traitement, les patientes ont été suivies pendant une année supplémentaire sans traitement.

### Effets sur la densité minérale osseuse

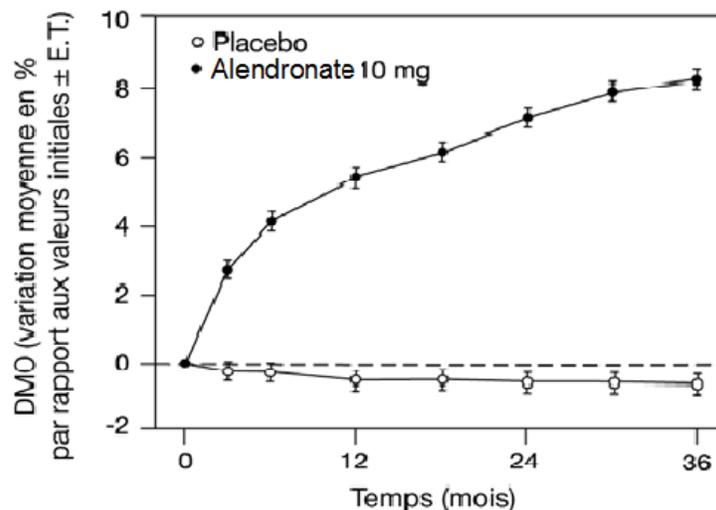
L'efficacité de alendronate, administré à raison de 10 mg une fois par jour à des femmes ménopausées de 44 à 84 ans atteintes d'ostéoporose (densité minérale osseuse [DMO] de la colonne lombaire inférieure par au moins 2 écarts types [É.T.] à la valeur moyenne observée avant la ménopause), a été démontrée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



D'après les résultats regroupés de ces études, après 3 ans, la DMO de la colonne lombaire, du col fémoral et du trochanter a subi une baisse significative (de l'ordre de 0,65 % à 1,16 %) chez les patientes recevant un placebo. Par contre, des augmentations très importantes par rapport aux valeurs initiales et aux valeurs notées avec le placebo ont été obtenues pour chacun des sites de mesure et dans chacune des études chez les patientes qui avaient reçu alendronate à la

posologie de 10 mg par jour. La DMO du squelette entier a aussi augmenté de façon marquée dans les deux études, ce qui laisse penser que les augmentations de la masse osseuse du rachis et de la hanche n'ont pas eu lieu au détriment d'autres régions du squelette. L'augmentation de la DMO a été perceptible après à peine trois mois de traitement et s'est accrue pendant les trois ans de l'étude (les résultats à la colonne lombaire sont présentés dans la figure qui suit). Durant la période de prolongation de deux ans de ces études, le traitement avec alendronate à la posologie de 10 mg par jour a entraîné des augmentations soutenues de la DMO de la colonne lombaire et du trochanter (augmentations additionnelles absolues de 0,94 % à la colonne lombaire et de 0,88 % au trochanter entre la troisième et la cinquième année). Cependant, la DMO n'a pas diminué au col fémoral, à l'avant-bras et pour l'ensemble du squelette. Ces données montrent que alendronate renverse le cours de l'ostéoporose. Par ailleurs, l'efficacité de alendronate n'a pas été influencée par l'âge, la race, la vitesse initiale de renouvellement de l'os, l'état de la fonction rénale et l'utilisation concomitante de divers médicaments couramment prescrits.

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



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

L'équivalence thérapeutique de alendronate à 70 mg une fois par semaine (n = 519) et de

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

### **Effets de l'arrêt du traitement**

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

### **Effets sur la fréquence des fractures**

Pour évaluer les effets de alendronate sur la fréquence des fractures vertébrales, on a effectué une analyse regroupant les résultats de l'étude américaine et de l'étude internationale et visant à comparer les valeurs obtenues avec un placebo aux valeurs regroupées obtenues dans les groupes traités avec alendronate à différentes posologies (5 ou 10 mg durant trois ans, ou 20 mg durant deux ans, suivis de 5 mg durant un an).

On a ainsi constaté une réduction de 48 %, significative sur le plan statistique, de la proportion de patientes ayant présenté au moins une fracture vertébrale dans les groupes traités avec alendronate, par rapport aux groupes recevant un placebo (3,2 % vs 6,2 %). Une réduction encore plus marquée a aussi été observée quant au nombre total de fractures vertébrales (4,2 vs 11,3 par 100 patientes). En outre, chez les patientes qui ont subi une fracture vertébrale, quelle qu'elle soit, celles qui ont reçu alendronate ont présenté une réduction plus faible de la taille (5,9 mm vs 23,3 mm), en raison d'une diminution à la fois du nombre et de la gravité des fractures.

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

osseuse qui a été observée durant le traitement.

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

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

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

**Tableau 12 – Effets de Alendronate sur la fréquence des fractures Volet de trois ans de l'étude FIT (patientes présentant une fracture vertébrale au départ)**

Patientes ayant présenté :	% de patientes		Réduction (%) de la fréquence des fractures
	Alendronate (n = 1 022)	Placebo (n = 1 005)	
<b>Fractures vertébrales (décelées à la radiographie)<sup>†</sup></b>			
≥ 1 nouvelle fracture vertébrale	7,9	15,0	47 <sup>***</sup>
≥ 2 nouvelles fractures vertébrales	0,5	4,9	90 <sup>***</sup>
<b>Fractures douloureuses (manifestes)</b>			
≥ 1 fracture vertébrale douloureuse	2,3	5,0	54 <sup>**</sup>
Toute fracture douloureuse	13,8	18,1	26 <sup>**</sup>
Fracture de la hanche	1,1	2,2	51 <sup>*</sup>
Fracture du poignet (avant-bras)	2,2	4,1	48 <sup>*</sup>

<sup>†</sup> Nombre de patientes évaluables relativement aux fractures vertébrales : Alendronate, n = 984; placebo, n = 966

<sup>\*</sup> p < 0,05

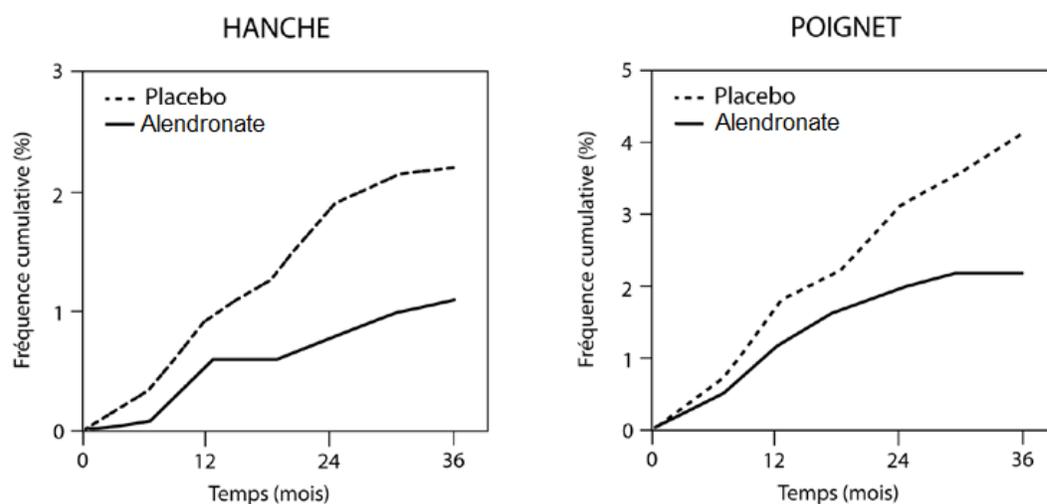
<sup>\*\*</sup> p < 0,01

<sup>\*\*\*</sup> p < 0,001

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

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

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



### Volet de quatre ans de l'étude FIT (*Fracture Intervention Trial*) [mené chez des patientes dont la masse osseuse était faible, mais qui ne présentaient pas de fracture vertébrale au départ]

Cette étude à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo, regroupant 4 432 patientes (alendronate, n = 2 214; placebo, n = 2 218), a permis de confirmer l'efficacité d'alendronate pour réduire la fréquence des fractures. Cette étude visait à recruter des femmes atteintes d'ostéoporose, c'est-à-dire dont la DMO du col fémoral au départ était inférieure d'au moins 2 écarts types à la moyenne observée chez les femmes jeunes.

Cependant, après révision des valeurs de la DMO du col fémoral en fonction des valeurs de référence, on a constaté que 31 % des patientes ne répondaient pas au critère d'admission. L'étude a donc été menée chez des femmes atteintes d'ostéoporose et chez des femmes qui ne l'étaient pas. Les résultats obtenus chez les patientes atteintes d'ostéoporose sont présentés au tableau suivant.

### Tableau 13 – Effets de Alendronate sur la fréquence des fractures chez des patientes atteintes d'ostéoporose<sup>†</sup> Volet de quatre ans de l'étude FIT (patientes ne présentant pas de fracture vertébrale au départ)

Patientes ayant présenté :	% de patientes		Réduction (%) de la fréquence des fractures
	Alendronate (n = 1 545)	Placebo (n = 1 521)	
≥ 1 fracture douloureuse	12,9	16,2	22**
≥ 1 fracture vertébrale <sup>††</sup>	2,5	4,8	48***
≥ 1 fracture vertébrale douloureuse	1,0	1,6	41 <sup>†††</sup>
Fracture de la hanche	1,0	1,4	29 <sup>†††</sup>
Fracture du poignet (avant-bras)	3,9	3,8	aucune

<sup>†</sup> DMO du col fémoral au départ inférieure d'au moins 2 É.T. à la moyenne observée chez les femmes jeunes

<sup>††</sup> Nombre de femmes évaluables relativement aux fractures vertébrales : alendronate, n = 1 426; placebo, n = 1 428

<sup>†††</sup> Non significatif

\*\* p = 0,01

\*\*\* p < 0,001

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

### Résultats regroupés des deux volets de l'étude FIT

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

**Tableau 14 – Effets de Alendronate sur la fréquence des fractures Résultats regroupés des deux volets de l'étude FIT (trois et quatre ans)**

Patientes ayant présenté :	Réduction (%) de la fréquence des fractures Alendronate vs placebo	
	Patientes atteintes d'ostéoporose <sup>†</sup> (n = 5 093)	Toutes les patientes (n = 6 459)
<b>Fractures vertébrales (décelées à la radiographie)<sup>††</sup></b>		
≥ 1 fracture vertébrale	48***	46***

Réduction (%) de la fréquence des fractures Alendronate vs placebo		
Patientes ayant présenté :	Patientes atteintes d'ostéoporose <sup>†</sup> (n = 5 093)	Toutes les patientes (n = 6 459)
≥ 2 fractures vertébrales	88 <sup>***</sup>	84 <sup>***</sup>
<b>Fractures douloureuses (manifestes)</b>		
Toute fracture douloureuse	24 <sup>***</sup>	18 <sup>**</sup>
Fracture vertébrale douloureuse	50 <sup>***</sup>	47 <sup>***</sup>
Fracture de la hanche	40 <sup>*</sup>	36 <sup>‡‡</sup>
Fracture du poignet (avant-bras) <sup>+++</sup>	18 <sup>‡</sup>	6 <sup>‡</sup>

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

<sup>‡‡</sup> Nombre de patientes évaluables relativement aux fractures vertébrales : patientes atteintes d'ostéoporose, n = 4 804; toutes les patientes, n = 6 084

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

<sup>‡</sup> Non significatif

<sup>‡‡</sup> p = 0,059

<sup>\*</sup> p < 0,05

<sup>\*\*</sup> p < 0,01

<sup>\*\*\*</sup> p < 0,001

### Concordance des résultats sur la fréquence des fractures

Les réductions de la fréquence des fractures vertébrales (alendronate vs placebo) obtenues dans les deux volets (trois et quatre ans) de l'étude FIT concordent avec celles qu'ont mises en évidence les résultats regroupés des études américaine et internationale ayant porté sur le traitement de l'ostéoporose (voir plus haut), dans lesquelles 80 % des patientes ne présentaient pas au départ de fracture vertébrale. Durant ces études, le traitement avec alendronate a entraîné une réduction d'environ 50 % (soit 47 % dans le volet de trois ans de l'étude FIT, p < 0,001; 44 % dans le volet de quatre ans de l'étude FIT, p = 0,001 et 48 % dans les études américaine et internationale, p = 0,034) de la proportion de patientes ayant subi au moins une nouvelle fracture vertébrale. En outre, dans les études américaine et internationale et dans le volet de trois ans de l'étude FIT (p < 0,001), alendronate a entraîné une réduction d'environ 90 % de la proportion de patientes ayant présenté plusieurs nouvelles fractures vertébrales (au moins deux fractures). Ainsi, alendronate a réduit la fréquence des fractures vertébrales, indépendamment de la présence de fractures vertébrales avant le début de l'étude.

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

### Histologie de l'os

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

### Traitement de l'ostéoporose chez l'homme

**Tableau 15 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur le traitement de l'ostéoporose chez l'homme**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
PN096	Étude multinationale multicentrique à double insu, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire	PBO FOS 10 mg Suppléments de calcium (500 mg) et de vitamine D (400 UI) à prendre chaque jour Prise orale 2 ans	241	31 à 87 ans	Hommes
PN165	Étude multicentrique à double insu et contrôlée par placebo	PBO FOS 70 mg (1 f.p.s.) Prise orale 1 an	167	38 à 91 ans	Hommes

PBO = placebo; FOS = alendronate (mg/jour); f.p.s. = fois par semaine

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

Une étude multicentrique de deux ans, menée à double insu et contrôlée par placebo portant

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

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

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

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

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

Les effets que procure sur la DMO l'ajout de alendronate (pendant au moins un an) à une hormonothérapie substitutive (œstrogènes + progestatif) à doses fixes ont été évalués dans le

cadre d'une étude d'un an, menée à double insu, contrôlée par placebo et réalisée chez des femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique (n = 428). Ainsi, l'ajout de alendronate à raison de 10 mg une fois par jour à une hormonothérapie substitutive a produit, après un an, une hausse significativement plus marquée de la DMO de la colonne lombaire (3,7 %), comparativement à l'hormonothérapie substitutive administrée seule (1,1 %).

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

## 14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, bidirectionnelle, à dose unique, croisée, d'APO-ALENDRONATE/ CHOLECALCIFEROL comprimés 70 mg/140 mcg (5 600 UI) (Apotex Inc.) et <sup>P</sup>FOSAVANCE® comprimés 70 mg/5 600 UI (Merck Canada Inc.) a été menée chez des hommes et des femmes en bonne santé et à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité des 77 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans les tableaux suivants.

### RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Alendronate (1 comprimé à 70 mg d'alendronate monosodique /140 mcg [5 600 UI] de cholécalférol) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'essai <sup>1</sup>	Substance de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (pg·h/mL)	78 010,22 87 110,96 (47,39)	73 134,89 83 451,24 (54,50)	106,7	(98,0 – 116,1)
ASC <sub>I</sub> (pg·h/mL)	82 226,12 91 790,62 (47,24)	76 965,23 87 662,40 (54,31)	106,8	(98,2 – 116,3)
C <sub>max</sub> (pg/mL)	26 392,83 30 676,25 (69,69)	24 527,89 27 833,05 (53,46)	107,6	(97,6 – 118,7)
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	1,02 (0,33-3,03)	1,00 (0,50-2,50)		
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	5,96 (21,82)	5,74 (23,85)		

Alendronate (1 comprimé à 70 mg d'alendronate monosodique /140 mcg [5 600 UI] de cholécalférol) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'essai <sup>1</sup>	Substance de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
<sup>1</sup> APO-ALENDRONATE / CHOLECALCIFEROL (alendronate sodique /cholécalférol) comprimés, 70 mg/140 mcg (5 600 UI) (Apotex Inc.)				
<sup>2</sup> PRFOSAVANCE® (alendronate sodique/cholécalférol) comprimés, 70 mg/140 mcg (5 600 UI), (Merck Canada Inc.)				
<sup>3</sup> Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.				
<sup>4</sup> Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.				

### RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Cholécalférol (valeurs corrigées par rapport aux valeurs initiales) (1 comprimé à 70 mg d'alendronate monosodique /140 mcg [5 600 UI] de cholécalférol) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'essai <sup>1</sup>	Substance de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	351,59 363,34 (23,03)	337,44 349,28 (24,62)	104,2	98,7 – 110,0
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	425,83 440,66 (25,64)	417,44 432,93 (24,34)	102,0	96,3 – 108,1
C <sub>max</sub> (ng/mL)	10,19 10,51 (23,35)	9,65 10,00 (25,75)	105,6	100,2 – 111,31
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	12,00 (8,00-18,00)	12,00 (8,00-16,00)		
T <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (h)	24,85 (21,97)	25,45 (20,62)		
<sup>1</sup> APO-ALENDRONATE / CHOLECALCIFEROL (alendronate sodique /cholécalférol) comprimés, 70 mg/140 mcg (5 600 UI) (Apotex Inc.)				
<sup>2</sup> PRFOSAVANCE® (alendronate sodique/cholécalférol) comprimés, 70 mg/5 600 UI, (Merck Canada Inc.)				
<sup>3</sup> Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.				
<sup>4</sup> Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.				

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

#### Toxicité aiguë

##### Alendronate monosodique

La DL<sub>50</sub> orale de l'alendronate mesurée chez des rats et des souris femelles a été de 552 mg/kg (3 256 mg/m<sup>2</sup>) et de 966 mg/kg (2 898 mg/m<sup>2</sup>), respectivement (l'équivalent de doses orales\* de 27 600 et de 48 300 mg chez l'humain). Chez les mâles, ces valeurs ont été légèrement plus élevées, soit 626 mg/kg et 1 280 mg/kg, respectivement. Aucun décès n'a été observé chez des chiens ayant reçu des doses orales allant jusqu'à 200 mg/kg (4 000 mg/m<sup>2</sup>) [l'équivalent d'une dose orale\* de 10 000 mg chez l'humain].

##### Cholécalciférol

Une létalité significative a été observée chez les souris qui ont reçu une dose orale unique élevée de calcitriol (4 mg/kg), le métabolite hormonal du cholécalciférol.

#### Toxicité chronique

##### Alendronate monosodique

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

##### Cholécalciférol

L'évaluation de la toxicité du cholécalciférol (vitamine D<sub>3</sub>) dans une étude portant sur l'administration orale de doses multiples pendant 26 semaines chez des rats a mis en évidence une néphrocalcinose et un phéochromocytome dans la médullosurrénale. Ces phénomènes ont

été observés à des doses égales ou supérieures à 5 000 UI/kg/jour.

### **Cancérogénicité :**

#### Alendronate monosodique

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

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

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

#### Cholécalciférol

Le pouvoir cancérogène du cholécalciférol n'a pas été étudié chez les rongeurs.

### **Génotoxicité :**

#### Alendronate monosodique

L'alendronate n'a pas exercé de toxicité lors d'une épreuve de mutagenèse microbienne *in vitro* avec ou sans activation métabolique. De même, on n'a observé aucun effet mutagène lors des tests suivants : épreuve de mutagenèse *in vitro* sur des cellules de mammifères, épreuve par élution alcaline *in vitro* sur des hépatocytes de rats et recherche d'aberrations chromosomiques *in vivo* chez des souris ayant reçu des doses d'alendronate par voie intraveineuse pouvant atteindre 25 mg/kg/jour ( $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ ). Toutefois, la recherche d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur des cellules d'ovaires de hamsters chinois mises en contact avec des concentrations d'alendronate  $\geq 5 \text{ mM}$  s'est révélée légèrement positive en présence de signes de cytotoxicité. Ces résultats sont toutefois sans conséquence chez l'humain puisque des concentrations similaires ne peuvent être atteintes *in vivo* aux doses thérapeutiques. En outre, les résultats nettement négatifs obtenus dans quatre des cinq études de génotoxicité, notamment les études les mieux corrélées au pouvoir cancérogène chez l'humain (la recherche d'aberrations chromosomiques *in*

*vivo* et l'épreuve de mutagenèse microbienne), et les résultats négatifs obtenus dans les études de carcinogenèse menées chez des rats et des souris, permettent de conclure que l'alendronate ne présente pas de risque de génotoxicité ni d'effets cancérigènes chez l'humain.

#### Cholécalciférol

Le calcitriol, le métabolite hormonal du cholécalciférol, n'a pas exercé de toxicité lors d'une épreuve de mutagenèse microbienne avec ou sans activation métabolique et lors du test du micronoyau effectué *in vivo* chez la souris.

#### **Toxicologie pour la reproduction et le développement :**

##### Alendronate monosodique

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

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

##### Cholécalciférol

L'ergocalciférol (vitamine D<sub>2</sub>) administré à doses élevées (150 000 à 200 000 UI/kg/jour) avant l'accouplement a entraîné une modification du cycle œstral et une inhibition de la grossesse chez les rates. On ne connaît pas les effets potentiels du cholécalciférol sur la fécondité chez le rat mâle.

On ne dispose d'aucune donnée sur le cholécalciférol (vitamine D<sub>3</sub>). L'administration de doses élevées (≥ 10 000 UI tous les deux jours) d'ergocalciférol (vitamine D<sub>2</sub>) à des lapines gravides a entraîné une augmentation de la fréquence des sténoses aortiques fœtales, comparativement au groupe témoin. L'administration de la vitamine D<sub>2</sub> (40 000 UI/jour) à des rates gravides a entraîné une mortalité néonatale, une diminution du poids fœtal et une altération de l'ostéogenèse des os longs après la naissance.

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

1. FOSAVANCE® (les comprimés alendronate monosodique / cholécalciférol, 70 mg / 70 mcg (2 800 UI) et 70 mg / 140 mcg (5 600 UI), numéro de contrôle de la présentation 273858, monographie de produit, Organon Canada Inc. (03 août 2023).

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### Pr APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub>

#### Comprimés d'alendronate monosodique et de cholécalférol

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub>** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub>**.

#### Pour quoi APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> est-il utilisé?

APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> est utilisé chez les adultes :

- pour traiter l'ostéoporose, tant chez les hommes et les femmes postménopauses. L'ostéoporose consiste en un amincissement et un affaiblissement des os. APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> aide à reconstruire le tissu osseux et rend les os moins susceptibles de se fracturer.
- qui présentent un risque accru d'insuffisance en vitamine D

APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> ne doit pas être utilisé chez les personnes de moins de 18 ans.

#### Comment APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> agit-il?

APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> contient deux ingrédients médicinaux : l'alendronate monosodique et le cholécalférol (vitamine D<sub>3</sub>). L'alendronate monosodique appartient à la classe des bisphosphonates, qui sont des médicaments non hormonaux. Les bisphosphonates sont semblables à une molécule fabriquée naturellement dans l'organisme qui décompose le tissu osseux. L'alendronate se lie aux récepteurs dans l'organisme pour empêcher la dégradation des os. Ce processus contribue également à la reconstruction des os. Le cholécalférol est la forme naturelle de la vitamine D.

#### Quels sont les ingrédients dans APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub>?

Ingrédients médicinaux : L'alendronate monosodique et le cholécalférol.

Ingrédients non médicinaux : Cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, hydroxypropyl méthylcellulose, hydroxytoluène butylé, mannitol et stéarate de magnésium.

#### APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimé :

- 70 mg d'alendronate monosodique et 70 mcg (2 800 UI) de cholécalciférol.
- 70 mg d'alendronate monosodique et 140 mcg (5 600 UI) de cholécalciférol.

**Ne prenez pas APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> si :**

- vous souffrez de troubles de l'œsophage (le tube qui relie la bouche à l'estomac);
- vous êtes dans l'incapacité de rester debout ou assis, le dos droit, durant au moins 30 minutes;
- vous êtes allergique à l'alendronate monosodique ou à l'un des composants d'APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub>. Si vous avez des doutes à ce sujet, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub>;
- votre taux de calcium dans le sang est faible;
- vous souffrez d'une maladie rénale SÉVÈRE. Si vous avez des doutes à ce sujet, parlez-en à votre professionnel de la santé.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub>, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous avez un taux de calcium sanguin faible ou une affection qui nuit à votre capacité d'absorber les minéraux (par exemple, une carence en vitamine D). Cette affection doit être traitée avant que vous ne commenciez le traitement avec APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub>. Votre professionnel de la santé surveillera votre état pendant votre traitement. Vous devez consommer une quantité suffisante de calcium et de vitamine D si vous recevez déjà des glucocorticoïdes. Consultez votre professionnel de la santé si vous souffrez de spasmes musculaires ou de problèmes nerveux (c'est-à-dire des sensations anormales de picotements ou de fourmillements).
- si vous souffrez de troubles digestifs. Il peut s'agir de difficultés à avaler, de maladies de l'œsophage, d'ulcères, d'inflammation de la première partie de l'intestin grêle et d'inflammation de la paroi de l'estomac.
- si vous présentez un risque d'ostéonécrose (lésion osseuse de la mâchoire). Consultez votre professionnel de la santé si vous devez subir une extraction dentaire. Votre professionnel de la santé peut demander un examen dentaire avant que vous commenciez à prendre APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub>. Vous pouvez également être susceptible de présenter des lésions osseuses à la mâchoire si vous :
  - avez un cancer;
  - avez ou avez déjà eu des problèmes dentaires ou une affection des dents ou des gencives;
  - avez une hygiène buccale inadéquate ou portez des dentiers qui sont mal ajustés;
  - souffrez d'anémie (nombre de globules rouges anormalement bas);
  - souffrez d'une infection;
  - êtes atteint d'un trouble de la coagulation qui empêche votre sang de former des caillots de manière normale;

- êtes diabétique (taux élevé de sucre dans le sang);
- recevez une chimiothérapie ou une radiothérapie;
- prenez des corticostéroïdes ou des immunosuppresseurs;
- prenez des inhibiteurs de l'angiogenèse; ce sont des médicaments qui ralentissent la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins et qui sont surtout utilisés pour traiter le cancer (par exemple, bévacicumab);
- fumez ou avez déjà fumé;
- consommez beaucoup d'alcool.
- si vous avez ou avez déjà eu des problèmes médicaux, notamment une maladie rénale.
- si vous souffrez d'allergies.

### **Autres mises en garde à connaître :**

#### Taux élevés de calcium

La prise d'APO-ALENDRONATE / VITAMINE D<sub>3</sub> peut aggraver des conditions telles que l'hypercalcémie (taux élevé de calcium dans le sang) et/ou l'hypercalciurie (taux élevé de calcium dans les urines). Cela se produit lorsque vous souffrez d'une maladie associée à une surproduction de calcium par votre corps (par exemple, leucémie, lymphome, sarcoïdose).

#### Troubles gastro-intestinaux

Si vous prenez APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> de façon incorrecte, vous risquez d'avoir des irritations à l'œsophage. Cessez de prendre APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> et consultez votre professionnel de la santé si vous avez des difficultés ou de la douleur lorsque vous avalez, si vous ressentez des douleurs à la poitrine ou au sternum ou en cas d'apparition ou d'aggravation de brûlures d'estomac. Pour éviter les irritations à l'œsophage et permettre au médicament d'atteindre l'estomac, suivez les instructions suivantes :

- avaler chaque comprimé APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> avec un grand verre d'eau;
- NE PAS sucer ni croquer le comprimé;
- NE PAS vous allonger pendant au moins 30 minutes et jusqu'à votre premier repas de la journée;
- NE PAS prendre APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> au coucher ou avant de commencer votre journée.

#### Troubles touchant les muscles et les os

Les médicaments tels qu'APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> peuvent provoquer de graves douleurs osseuses, articulaires ou musculaires. Ces symptômes peuvent être soulagés à l'arrêt du traitement. Un traitement à long terme au moyen d'APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> peut provoquer des fractures de stress (traumatisme répétitif) ou des fractures à basse énergie (chutes depuis la position debout). Votre professionnel de la santé :

- évaluera votre état s'il soupçonne que vous avez une fracture;
- examinera la cause de la fracture de stress et vous fournira les soins appropriés;
- interrompra votre traitement en fonction de votre état.

### Affections oculaires

Les médicaments tels qu'APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> peuvent causer des problèmes visuels. Différentes parties de votre œil peuvent présenter une inflammation ou vous pouvez contracter une infection aux yeux. Votre professionnel de la santé peut cesser votre traitement s'il constate des symptômes d'inflammation.

### Atteinte de la structure osseuse de l'oreille

Le traitement avec APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> peut causer une lésion osseuse dans vos oreilles. Consultez votre professionnel de la santé si vous ressentez de la douleur aux oreilles ou observez qu'un liquide s'en écoule lors du traitement avec APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub>.

### Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Ne prenez pas APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

### Changements dans le style de vie

Consultez votre professionnel de la santé avant d'apporter des changements à votre style de vie lorsque vous prenez APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub>. Il peut s'agir de modifications de votre régime alimentaire, de l'utilisation de suppléments, de l'exercice physique et de l'arrêt du tabac.

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

Évitez d'effectuer des tâches qui pourraient nécessiter une attention particulière avant de savoir comment vous réagissez à APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub>. Certains effets secondaires qui ont été rapportés avec APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> peuvent affecter votre capacité à conduire une automobile ou à faire fonctionner une machine.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

### **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> :**

- Les suppléments de calcium, les antiacides et les autres médicaments administrés par voie orale influent sur l'absorption d'APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> s'ils sont pris en même temps que ce dernier. Par conséquent, vous devez attendre au moins une demi-heure après la prise d'APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> avant de prendre un autre médicament par voie orale.
- Ranitidine intraveineuse.
- Les produits à base de plantes, les aliments et les boissons autres que l'eau ordinaire peuvent avoir une incidence sur votre capacité à absorber APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub>. Attendez au moins une demi-heure après avoir pris APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> avant de consommer des produits à base de plantes, des aliments ou des boissons.
- Certains médicaments et additifs alimentaires, tels des substituts synthétiques de matières grasses, des huiles minérales, l'orlistat ainsi que la cholestyramine et le

colestipol, des médicaments visant à réduire les taux de cholestérol, peuvent empêcher la vitamine D contenue dans APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> d'être absorbée dans l'organisme. Les anticonvulsivants (médicaments traitant les convulsions), la cimétidine et les dérivés thiazidiques (diurétiques) peuvent réduire l'efficacité de la vitamine D.

**Comment prendre APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> :**

- Prenez toujours APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> conformément aux directives que vous avez reçues de votre professionnel de la santé et consultez-le en cas de doute.
- Il est important que vous continuiez à prendre APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> aussi longtemps que votre professionnel de la santé vous le prescrit.
- Votre professionnel de la santé pourrait vous demander de prendre du calcium pendant votre traitement avec APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub>.

**Dose habituelle :**

Prenez un comprimé APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> une fois par semaine.

Observez rigoureusement les règles suivantes :

1. Choisissez le jour de la semaine qui vous convient le mieux et, chaque semaine, prenez un comprimé APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> ce jour-là.
2. Après le lever et avant de prendre tout aliment liquide ou solide ou tout autre médicament, avalez votre comprimé APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> avec de l'eau ordinaire uniquement (200 à 250 mL). **Vous NE devez PAS sucer ni croquer le comprimé.** Pour vous assurer qu'APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> est absorbé par l'organisme, **NE prenez PAS** APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> avec :
  - de l'eau minérale;
  - du café ou du thé;
  - du jus.

Si l'eau que vous consommez habituellement est classée comme une eau dure, vous devriez envisager de prendre le médicament avec de l'eau distillée (et non avec de l'eau minérale).

3. Après avoir pris APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub>, ne vous allongez pas – vous pouvez marcher ou demeurer debout ou assis, le dos droit – durant au moins 30 minutes. Vous ne devez pas non plus vous allonger jusqu'à ce que vous ayez pris le premier repas de la journée.
4. NE prenez PAS APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> au coucher ni avant le lever. Ces mesures permettent :
  - à APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> d'atteindre l'estomac plus rapidement;
  - de diminuer le risque d'irritation de l'œsophage (le tube qui relie la bouche à l'estomac).
5. Après avoir pris APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub>, attendez au moins 30 minutes avant de

prendre tout aliment solide ou liquide, ou tout autre médicament. Cela comprend les antiacides, les suppléments de calcium et les vitamines. APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> est efficace seulement si vous le prenez l'estomac vide.

6. Si vous commencez à avoir de la difficulté ou des douleurs lorsque vous avalez, si vous ressentez des douleurs à la poitrine, ou si des brûlures d'estomac apparaissent ou s'aggravent, cessez immédiatement de prendre APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> et communiquez avec votre professionnel de la santé.

#### **Surdosage :**

Si vous prenez une trop grande quantité d'APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub>, buvez un grand verre de lait et communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé. Ne vous faites pas vomir et ne vous allongez pas.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub>, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

#### **Dose oubliée :**

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

#### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub>?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub>. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Troubles digestifs
  - Reflux gastrique
  - Ballonnements
  - Constipation
  - Diarrhée
  - Flatulences excessives
  - Nausées
  - Maux d'estomac
  - Vomissements
- Étourdissements, vertiges ou altération du goût
- Symptômes ressemblant à ceux de la grippe (accompagnés de fièvre dans de rares cas) ou sensation de malaise général
- Enflure aux articulations ou enflure des mains ou des jambes

- Manque ou perte de force
- Des ulcères buccaux ont été notés chez des patients qui avaient croqué les comprimés ou les avaient laissés se dissoudre dans la bouche
- Crampes ou douleurs musculaires
- Affections cutanées
  - Éruption cutanée qui peut être aggravée par la lumière du soleil
  - Perte de cheveux
  - Démangeaisons

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>PEU COURANT</b>			
Des réactions allergiques, telles : <ul style="list-style-type: none"> <li>– urticaire</li> <li>– enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge</li> <li>– difficulté à respirer ou à avaler</li> </ul>			✓
Douleurs sévères aux os, aux articulations ou aux muscles		✓	
Douleur nouvelle ou inhabituelle dans la hanche ou la cuisse		✓	
Inflammation ou ulcères de l'œsophage causant : <ul style="list-style-type: none"> <li>– douleurs à la poitrine</li> <li>– brûlures d'estomac</li> <li>– difficulté à avaler ou douleurs lorsque vous avalez</li> </ul>			✓
Inflammation de l'estomac, ulcères d'estomac ou tout autre ulcère gastroduodéal, parfois associés à la présence de selles noirâtres ou contenant du sang			✓
Troubles de la mâchoire associés à un retard de guérison ou à une infection, survenant souvent à la suite de l'extraction d'une dent			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Inflammation oculaire associée à une douleur oculaire, une rougeur oculaire, une sensibilité à la lumière ou une baisse de la vision			✓
Syndrome de Stevens-Johnson et épidermolyse bulleuse toxique (réactions cutanées sévères) : rougeurs, formation de cloques ou desquamation sur de grandes étendues de peau			✓
Faible taux de calcium dans le sang : <ul style="list-style-type: none"> <li>– engourdissements ou picotements autour de la bouche ou au niveau des mains ou des pieds</li> <li>– spasmes musculaires au visage, aux mains ou aux pieds</li> </ul>			✓
<b>RARE</b>			
Mal d'oreille persistant		✓	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
Douleur nouvelle ou inhabituelle ailleurs que dans l'os de la cuisse		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

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

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements*

*sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**Entreposage :**

Conserver à une température ambiante contrôlée (15 °C à 30 °C) et à l'abri de la lumière et de l'humidité. Conserver les comprimés dans l'emballage d'origine jusqu'à leur utilisation.

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

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

**Pour en savoir davantage au sujet d'APO-ALENDRONATE / VITAMIN D<sub>3</sub> :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 27 mars 2024