

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

PrTEVA-ALENDRONATE

Comprimés d'alendronate sodique

Comprimés, 70 mg d'acide alendronique (sous forme d'alendronate sodique monohydraté),
destinés à la voie orale

Norme Teva

Régulateur du métabolisme osseux

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9
Canada
www.tevacanada.com

Date d'autorisation initiale :
Le 31 mai 2005

Date de révision :
Le 10 avril 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 280842

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS	05/2022
2 CONTRE-INDICATIONS	05/2022
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	05/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	12/2023

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections sans objet au moment de l'autorisation du produit ne figurent pas aux présentes.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE.....	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	12
7.1.1 Femmes enceintes.....	12
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	12
7.1.3 Enfants	12
7.1.4 Personnes âgées	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	12
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	12
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	13
8.3 Effet indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	17

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	17
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	17
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	19
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	19
9.3 Interactions médicament-comportement	19
9.4 Interactions médicament-médicament	19
9.5 Interactions médicament-aliment	21
9.6 Interactions médicament-herbe médicinale	21
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	21
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	21
10.1 Mode d'action.....	21
10.2 Pharmacodynamie.....	21
10.3 Pharmacocinétique.....	24
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	26
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	27
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	27
14 ESSAIS CLINIQUES	28
14.1 Essais cliniques, par indication.....	28
15 MICROBIOLOGIE	41
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	41
17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	43
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS	44

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TEVA-ALENDRONATE (alendronate sodique) est indiqué dans les cas suivants :

- Traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée.
 - Dans le traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée, TEVA-ALENDRONATE augmente la masse osseuse et prévient les fractures, y compris celles de la hanche et du rachis (fractures par tassement vertébral).
- Traitement de l'ostéoporose chez l'homme.
 - Dans le traitement de l'ostéoporose chez l'homme, TEVA-ALENDRONATE augmente la masse osseuse et réduit la fréquence des fractures.

Limitations d'emploi importantes : La durée optimale de l'emploi n'ayant pas été établie, la pertinence de poursuivre le traitement devrait être réévaluée périodiquement (*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 (≥ 65 ans) : Aucune différence n'a été notée dans les études cliniques entre le profil d'efficacité et d'innocuité de l'alendronate sodique chez les personnes âgées et chez les sujets plus jeunes (*voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)*).

2 CONTRE-INDICATIONS

TEVA-ALENDRONATE est contre-indiqué chez les patients qui présentent :

- une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète, voir la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#);
- des anomalies de l'œsophage retardant la vidange gastrique, telles que rétrécissement ou achalasie;
- une incapacité de se tenir debout ou de s'asseoir le dos droit pendant au moins

30 minutes;

- une hypocalcémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#));
- une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 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

Les patients doivent prendre des suppléments de calcium et de vitamine D si l'apport alimentaire est insuffisant (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

La durée optimale du traitement de l'ostéoporose par les bisphosphonates n'ayant pas été établie, la pertinence de poursuivre l'administration de TEVA-ALENDRONATE doit être réévaluée périodiquement, en fonction des avantages et des risques potentiels pour chaque patient donné.

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

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

La posologie recommandée est de un comprimé à 70 mg, une fois par semaine.

Ajustement de la posologie

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les personnes âgées (voir [1 INDICATIONS, 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 qui souffrent d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine entre 0,58 et 1 mL/s [35 et 60 mL/min]). L'emploi de TEVA-ALENDRONATE est contre-indiqué chez les patients dont l'insuffisance est plus marquée (clairance de la créatinine < 0,58 mL/s [< 35 mL/min]) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

4.4 Administration

TEVA-ALENDRONATE doit être pris uniquement avec de l'eau ordinaire au moins 30 minutes avant le premier repas, la première boisson ou le premier médicament de la journée. Tout

autre liquide (y compris l'eau minérale) réduit l'absorption de TEVA-ALENDRONATE, de même que les aliments et certains médicaments ([voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Un délai de moins de 30 minutes entre la prise de TEVA-ALENDRONATE et l'ingestion de toute autre substance diminue l'effet du produit en réduisant l'absorption par l'organisme.

TEVA-ALENDRONATE doit être pris uniquement au lever. Afin de faciliter le transit de TEVA-ALENDRONATE vers l'estomac et de réduire le risque d'irritation de l'œsophage, le patient doit prendre TEVA-ALENDRONATE avec un grand verre d'eau (200 – 250 mL) et demeurer en position verticale pendant au moins 30 minutes et jusqu'à ce qu'il ait pris son premier repas de la journée. TEVA-ALENDRONATE ne doit pas être pris au coucher ou avant le lever. À défaut de suivre ces instructions, le patient court le risque de souffrir d'effets secondaires œsophagiens ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Les comprimés TEVA-ALENDRONATE ne doivent pas être croqués, sucés, coupés ou écrasés ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4.5 Dose oubliée

S'il s'aperçoit qu'il a oublié de prendre sa dose hebdomadaire d'alendronate sodique 70 mg, le patient doit la prendre le lendemain matin. Le patient ne doit pas prendre deux doses la même journée, mais plutôt reprendre son horaire habituel, soit un comprimé une fois par semaine, le jour de son choix.

5 SURDOSAGE

Il n'existe pas d'informations spécifiques concernant le traitement du surdosage de TEVA-ALENDRONATE. Le surdosage oral peut produire une hypocalcémie, une hypophosphatémie ainsi que des effets indésirables touchant les voies gastro-intestinales supérieures tels que troubles stomacaux, brûlures d'estomac, œsophagite, gastrite ou ulcères. En pareil cas, donner du lait ou des antiacides, afin de fixer l'alendronate. Étant donné le risque d'irritation de l'œsophage, il est déconseillé de faire vomir le patient, qui du reste devrait rester en position verticale.

La dialyse n'est d'aucun secours en cas de surdosage.

Pour connaître les mesures à prendre en cas d'un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneur / Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 70 mg	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium.

Comprimés TEVA-ALENDRONATE à 70 mg : Comprimés ovales convexes de couleur blanche à blanc cassé portant les inscriptions gravées « **N** » sur un côté et « **70** » de l'autre. Offert en plaquettes alvéolées de 4 comprimés et en flacons de PEHD blanc contenant 50 comprimés.

Un comprimé TEVA-ALENDRONATE à 70 mg contient 70 mg d'acide alendronique sous forme d'alendronate sodique monohydraté. Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Afin de faciliter le transit de TEVA-ALENDRONATE vers l'estomac et de réduire le risque d'irritation de l'œsophage, le patient doit prendre le médicament avec un grand verre d'eau et demeurer en position verticale pendant au moins 30 minutes et jusqu'à ce qu'il ait pris son premier repas de la journée. Il faut avertir le patient de ne pas croquer ou sucer les comprimés — car cela peut causer une ulcération de l'oropharynx — et insister sur le fait qu'il ne doit pas prendre TEVA-ALENDRONATE au coucher ou avant le lever. Informer le patient qu'à défaut de suivre ces instructions, il court le risque de connaître des troubles œsophagiens, et qu'en cas de symptômes (déglutition difficile ou douloureuse, douleur rétrosternale, aggravation des brûlures gastriques ou nouvelles brûlures), il doit interrompre immédiatement le traitement par TEVA-ALENDRONATE et consulter son médecin (*voir [4.4 Administration](#)*).

Il faut considérer également la possibilité que l'ostéoporose relève d'une autre cause que la carence en œstrogènes, le vieillissement ou l'emploi de glucocorticoïdes.

Systeme endocrinien et metabolisme

Toute hypocalcémie doit être corrigée avant que ne commence le traitement par TEVA-ALENDRONATE (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Les autres troubles du métabolisme des minéraux (tels que la carence en vitamine D) doivent aussi être traités. Le calcium sérique et les symptômes d'hypocalcémie doivent être surveillés de près chez les patients qui prennent TEVA-ALENDRONATE et qui souffrent de tels troubles. En effet, de rares cas d'hypocalcémie symptomatique ont été signalés chez certains patients prédisposés ainsi que chez des patients qui ne l'étaient pas. On doit avertir le patient de signaler à son médecin tout symptôme d'hypocalcémie, comme la paresthésie ou des spasmes musculaires. En cas d'hypocalcémie durant le traitement par TEVA-ALENDRONATE, le médecin doit vérifier avec soin si le patient présente des facteurs de prédisposition.

Étant donné que l'alendronate sodique produit un accroissement de la masse osseuse, une légère diminution asymptomatique du calcium et des phosphates sériques peut survenir au cours du traitement chez les patients qui présentaient un renouvellement osseux très rapide avant le traitement, ainsi que chez les patients qui reçoivent des glucocorticoïdes (ces derniers pouvant diminuer l'absorption du calcium).

Il est en outre très important que les patients qui prennent des glucocorticoïdes reçoivent un apport adéquat de calcium et de vitamine D.

Appareil digestif

Comme les autres bisphosphonates, TEVA-ALENDRONATE peut causer une irritation locale de la muqueuse gastro-intestinale supérieure.

Des effets secondaires œsophagiens ont été signalés chez certains patients ayant reçu de l'alendronate sodique, par exemple, œsophagite, ulcères ou érosions de l'œsophage, suivis rarement d'un rétrécissement ou d'une perforation. Dans certains cas, ces réactions étaient suffisamment graves pour entraîner l'hospitalisation. Le médecin doit donc être attentif à tout signe ou symptôme de réaction œsophagienne. Quant au patient, il faut l'informer d'interrompre le traitement immédiatement et d'appeler un médecin en cas de dysphagie, d'odynophagie, de douleur rétrosternale, d'une aggravation des brûlures d'estomac ou de nouvelles brûlures (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#); [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

Il semble que les patients qui se couchent après avoir pris TEVA-ALENDRONATE risquent davantage de souffrir d'effets secondaires œsophagiens, tout comme ceux qui le prennent sans apport suffisant d'eau ou qui continuent de le prendre en dépit de symptômes évocateurs d'irritation de l'œsophage. Il est donc très important que le patient soit dûment informé sur la façon de prendre TEVA-ALENDRONATE et qu'il comprenne chaque point des renseignements posologiques (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Étant donné que TEVA-ALENDRONATE peut irriter la muqueuse gastro-intestinale supérieure, il faut être prudent lorsqu'on administre ce médicament à des patients qui présentent une affection évolutive telle que dysphagie, trouble de l'œsophage (y compris un œsophage de Barrett connu), gastrite, duodénite ou ulcère, afin de ne pas aggraver la maladie sous-jacente.

Bien qu'aucune augmentation du risque n'ait été observée dans diverses études cliniques de grande envergure, de rares cas d'ulcères gastriques ou duodénaux ont été signalés après la commercialisation du produit, dont quelques-uns graves et accompagnés de complications.

Appareil locomoteur

Fractures atypiques : Des fractures de l'extrémité supérieure de la diaphyse fémorale et sous-trochantériennes et d'autres os causées par des traumatismes de faible intensité ont été observées chez certains patients sous traitement de longue durée par l'alendronate (dans la plupart des cas, les fractures sont survenues de 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. Certains patients avaient ressenti une douleur prodromique, souvent associée à des signes radiologiques de fracture de fatigue, dans la région atteinte durant les semaines ou les mois précédant la fracture complète. Dans environ le tiers des cas de fractures du fémur signalées, les fractures étaient bilatérales; par conséquent, il faut examiner le fémur controlatéral des 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, membre inférieur atteint d'arthrite ou présentant une fracture, antécédents de fracture de fatigue, exercices intensifs ou accrus, diabète, alcoolisme) et recevoir des soins orthopédiques appropriés. On doit envisager l'arrêt du traitement par l'alendronate chez les patients présentant des fractures de fatigue en soupesant, dans chaque cas, les risques et les bienfaits

associés au traitement (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

Douleurs musculo-squelettiques : De rares cas de douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires graves et parfois invalidantes ont été signalés après la commercialisation chez des patients prenant des bisphosphonates approuvés pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose. Cependant, ces effets ont été rares. L'alendronate sodique fait partie de cette catégorie de médicaments. Dans la plupart des cas, les sujets étaient des femmes ménopausées. Les symptômes sont apparus tantôt après un jour et d'autres fois plusieurs mois après le début du traitement. Dans la plupart des cas, ces symptômes se sont atténués à l'arrêt du traitement. La reprise du traitement ou l'administration d'un autre bisphosphonate les a cependant fait réapparaître chez un sous-groupe de patients (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

Dans les études cliniques contrôlées par placebo sur l'alendronate sodique, le pourcentage de patients présentant ces symptômes était semblable dans les deux groupes.

Ostéonécrose : Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été signalés chez des patients traités entre autres par des bisphosphonates. Dans la majorité des cas signalés, il s'agissait de cancéreux sous bisphosphonates intraveineux qui avaient subi une extraction dentaire lente à guérir. Plusieurs de ces patients étaient sous chimiothérapie et recevaient également des corticostéroïdes. Certains cas ont aussi été signalés chez des patientes recevant des bisphosphonates par voie orale pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique ou d'une autre affection. La majorité des cas concernaient une intervention dentaire, comme l'extraction d'une dent. Plusieurs d'entre eux présentaient des signes d'infection locale, entre autres d'ostéomyélite (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

Par conséquent, le patient qui présente des facteurs de risque concomitants devrait subir un examen dentaire et recevoir des soins préventifs appropriés avant de prendre des bisphosphonates. Parmi les facteurs de risque connus d'ostéonécrose de la mâchoire figurent le cancer, l'administration 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 grande consommation d'alcool.

La survenue d'une ostéonécrose de la mâchoire pendant le traitement commande l'administration d'une antibiothérapie et/ou une chirurgie buccale. En outre, il convient d'envisager l'arrêt du traitement par les bisphosphonates en soupesant, dans chaque cas, les risques et les bienfaits associés au traitement. Une chirurgie dentaire peut aggraver l'état du patient. Cependant, il n'existe aucune donnée probante démontrant que l'interruption du traitement par les bisphosphonates réduit le risque d'ostéonécrose de la mâchoire chez les patients devant subir une intervention dentaire (p. ex. extraction d'une dent, insertion d'implants dentaires).

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

Le médecin traitant et/ou le dentiste qui effectuera la chirurgie dentaire doit user de son jugement clinique et établir un plan de traitement individuel (comprenant les bisphosphonates) en soupesant les risques et les bienfaits.

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.

Fonction visuelle

Des cas de troubles oculaires, dont la conjonctivite, l'uvéite, l'épisclérite et la sclérite ont été signalés chez des patients sous alendronate. Mis à part la conjonctivite non compliquée, tout autre problème oculaire doit faire l'objet d'une évaluation par un ophtalmologiste. En cas de symptômes d'inflammation oculaire, il pourrait être nécessaire d'interrompre le traitement ([voir 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

Fonction rénale

TEVA-ALENDRONATE est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 0,58 mL/s [< 35 mL/min]) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Santé reproductive : Effet potentiel chez les femmes et les hommes

Fertilité

L'effet de l'alendronate sodique 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

TEVA-ALENDRONATE ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes. L'emploi de l'alendronate sodique n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes.

7.1.2 Femmes qui allaitent

TEVA-ALENDRONATE ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. On ignore si TEVA-ALENDRONATE est excrété 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 l'alendronate sodique (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables liés au médicament les plus fréquents comprennent les affections gastro-intestinales (douleur abdominale, dyspepsie, constipation, diarrhée, flatulences, ulcère œsophagien, dysphagie, regurgitation acide, mélæna, nausées et distension abdominale), les douleurs musculosquelettiques (os, muscle ou articulations) et les céphalées.

Il importe de suivre les directives posologiques recommandées (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif](#) et [4.4 Administration](#)).

Une ostéonécrose de la mâchoire et des fractures osseuses atypiques ont été observées après la mise en marché (voir [7 Mises en garde et précautions, Appareil locomoteur](#)).

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

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

Traitement de l'ostéoporose

Traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée :

Le profil global d'innocuité de l'alendronate sodique (10 mg/jour) et celui du placebo se sont révélés comparables dans deux importantes études multicentriques à double insu presque identiques d'une durée de trois ans avec témoin placebo menées aux États-Unis et à l'étranger auprès de 994 femmes ménopausées. Sur 196 patientes recevant l'alendronate sodique (10 mg/jour), 4,1 % ont dû interrompre le traitement en raison d'effets secondaires cliniques. Parmi les 397 patientes recevant le placebo, 6,0 % ont dû faire de même.

Le tableau ci-après présente les effets secondaires observés chez ≥ 1 % des patientes recevant l'alendronate sodique (10 mg/jour) ou un placebo et jugés par les chercheurs comme possiblement, probablement ou incontestablement associés au traitement.

Tableau 2 – Effets indésirables liés au médicament* signalés chez ≥ 1 % des patientes traitées en raison d'ostéoporose

	ALENDRONATE SODIQUE 10 mg/jour n = 196 (%)	Placebo n = 397 (%)
Appareil digestif		
douleurs abdominales	6,6	4,8
nausées	3,6	4,0
dyspepsie	3,6	3,5
constipation	3,1	1,8
diarrhée	3,1	1,8
flatulence	2,6	0,5
réurgitation d'acide	2,0	4,3
ulcère de l'œsophage	1,5	0,0
vomissements	1,0	1,5
dysphagie	1,0	0,0
distension abdominale	1,0	0,8
gastrite	0,5	1,3
Appareil locomoteur		
douleurs musculosquelettiques (os, muscles ou articulations)	4,1 0,0	2,5 1,0
crampes musculaires		
Système nerveux/troubles psychiques		
céphalées	2,6	1,5
étourdissements	0,0	1,0
Organes sensoriels	0,5	1,0

* Considérés par les chercheurs comme possiblement, probablement ou incontestablement associés au traitement.

Un cas d'ulcère peptique légèrement hémorragique a été associé à l'alendronate sodique (10 mg/jour) chez un sujet recevant de l'AAS en concomitance. Ce sujet, qui présentait des antécédents d'ulcère gastroduodéal et avait subi une gastrectomie, s'est rétabli une fois les deux traitements interrompus.

L'étude ci-dessus, d'une durée de trois ans, a été prolongée pendant deux ans. Au cours de cette période, le profil d'innocuité global de l'alendronate sodique (10 mg/jour) a été semblable au profil observé dans l'étude contrôlée initiale. En outre, la proportion de patientes ayant dû interrompre le traitement en raison d'effets secondaires cliniques durant cette extension était à peu près la même que durant les trois premières années de l'étude.

Dans une étude portant spécifiquement sur les fractures (*Fracture Intervention Trial*), 9,1 % des 3236 patientes ayant reçu l'alendronate sodique à 5 mg/jour pendant deux ans et à 10 mg/jour pendant une ou deux autres années ont dû interrompre le traitement en raison d'effets secondaires cliniques. Parmi les 3223 patientes ayant reçu le placebo, 10,1 % ont dû faire de même.

Le taux d'interruption due à des effets indésirables intéressant les voies gastro-intestinales supérieures était de 3,2 % avec l'alendronate sodique et de 2,7 % avec le placebo. Globalement, le profil d'effets indésirables observé dans cette étude cadrait avec celui observé dans les autres études sur l'alendronate sodique, administré à raison de 5 ou 10 mg/jour.

Une étude multicentrique à double insu d'une durée de un an a observé que le profil global d'innocuité et de tolérabilité de l'alendronate sodique administré à raison de 70 mg une fois par semaine était semblable à celui de l'alendronate sodique administré à raison de 10 mg une fois par jour. Les effets indésirables considérés par les chercheurs comme possiblement, probablement ou incontestablement associés au traitement survenus chez ≥ 1 % des patientes dans l'un ou l'autre groupe de traitement sont présentés dans le tableau ci-après.

Tableau 3 – Effets indésirables liés au médicament* signalés chez ≥ 1 % des patientes traitées en raison d'ostéoporose

	ALENDRONATE SODIQUE 70 mg 1 fois/semaine n = 519 (%)	ALENDRONATE SODIQUE 10 mg/jour n = 370 (%)
Appareil digestif		
douleurs abdominales	3,7	3,0
dyspepsie	2,7	2,2
réurgitation d'acide	1,9	2,4
nausées	1,9	2,4
distension abdominale	1,0	1,4
constipation	0,8	1,6
flatulence	0,4	1,6
gastrite	0,2	1,1
ulcère gastrique	0,0	1,1

Appareil locomoteur		
douleurs musculosquelettiques (os, muscles ou articulations)	2,9	3,2
crampes musculaires	0,2	1,1

* Considérés par les chercheurs comme possiblement, probablement ou incontestablement associés au traitement.

Traitement de l'ostéoporose chez l'homme

Dans le cadre de deux études multicentriques à double insu et contrôlées par placebo, l'une d'une durée de 2 ans menée auprès de 146 hommes à qui on a administré l'alendronate sodique à raison de 10 mg/jour, l'autre d'une durée d'un an menée auprès de 109 hommes à qui on a administré l'alendronate sodique à raison de 70 mg une fois par semaine, le profil d'innocuité de l'alendronate sodique s'est révélé généralement comparable à celui observé chez les femmes ménopausées. Le taux d'abandon du traitement en raison de réactions cliniques défavorables a été de 2,7 % chez les hommes qui ont reçu l'alendronate sodique à raison de 10 mg/jour c. 10,5 % chez ceux qui ont reçu le placebo, et de 6,4 % chez les hommes qui ont reçu la dose hebdomadaire de 70 mg d'alendronate sodique c. 8,6 % chez ceux qui ont reçu le placebo.

Autres études chez les hommes et les femmes

Aucune différence n'a été notée entre le nombre de lésions du tractus gastro-intestinal supérieur observées par endoscopie chez les patients — hommes ou femmes (n = 277, âge moyen : 55 ans) — d'une étude de 10 semaines ayant reçu l'alendronate sodique à raison de 70 mg par semaine et le nombre de lésions observées chez les patients ayant reçu un placebo.

Dans une étude additionnelle d'une durée de un an menée chez des hommes et des femmes (n = 335, âge moyen : 50 ans), le profil global d'innocuité et de tolérabilité de l'alendronate sodique administré à raison de 70 mg une fois par semaine était semblable à celui du placebo; aucune différence n'a été observée entre les hommes et les femmes.

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

Dans deux études (l'une d'une durée de 1 an et l'autre de 2 ans) menées auprès de femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique (n = 853 au total), le profil d'innocuité et de tolérabilité de l'alendronate sodique administré à raison de 10 mg 1 fois/jour en association

avec une œstrogénothérapie substitutive avec ou sans progestatif (n = 354) s'est révélé semblable à celui de chacun des traitements administrés seuls.

8.3 Effet indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Peau : Éruptions cutanées et érythème.

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'études cliniques

Une diminution légère, transitoire et asymptomatique du calcium sérique a été observée dans des études multicentriques contrôlées à double insu chez environ 18 % des patients ayant reçu l'alendronate sodique et chez environ 12 % des patients ayant reçu le placebo. Le même phénomène a été noté avec les phosphates sériques, les proportions observées étant cette fois de 10 % et 3 % respectivement. Malgré cette disparité, le nombre de patients chez qui le calcium sérique a chuté à < 8,0 mg/dL (2,0 mM) et les phosphates à $\leq 2,0$ mg P¹/dL (0,65 mM) était semblable dans les deux groupes de traitement.

On a observé une augmentation des transaminases chez les patients d'une étude ouverte de faible envergure à la suite de l'administration de 80 mg/jour d'alendronate, mais non de 40 mg/jour. Aucune toxicité clinique significative sur le plan clinique n'a été associée à ces résultats de laboratoire anormaux.

De rares cas de leucémie ont été signalés à la suite du traitement par d'autres bisphosphonates, mais on a été incapable d'établir de relation de cause à effet entre cette réaction et le traitement ou la maladie sous-jacente.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

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

Organisme entier : réaction d'hypersensibilité comprenant de l'urticaire et l'œdème de Quincke : des symptômes passagers de myalgie, de malaise et de fièvre) ont été signalés avec l'alendronate sodique, en particulier au début du traitement; une hypocalcémie symptomatique a été signalée aussi bien en présence qu'en l'absence de facteurs prédisposants connus : œdème périphérique.

1. P = phosphore élémentaire

Dents : ostéonécrose localisée de la mâchoire, généralement associée à une infection locale (y compris une ostéomyélite) ou à une extraction dentaire, 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; ulcère gastriques ou duodénaux, certains graves et ayant entraîné des complications ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Appareil locomoteur : douleurs osseuses, articulaires ou musculaires, parfois graves ou invalidantes; œdème articulaire, fractures de la diaphyse fémorale et d'autres os causées par des traumatismes de faible intensité ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Système nerveux : étourdissements, vertige, dysgueusie.

Peau : éruptions cutanées (accompagnées parfois de photosensibilité), prurit, alopecie; réactions cutanées graves, y compris le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse.

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude ne s'est penchée comme telle sur les interactions médicamenteuses. Les études menées chez les animaux révèlent que l'alendronate sodique se concentre fortement dans les os et que les tissus n'en retiennent que très peu. Aucun métabolite n'a été détecté. Bien que le taux de liaison de l'alendronate aux protéines plasmatiques soit de 78 % chez l'homme, les concentrations plasmatiques sont si faibles après l'administration de doses orales que seule une petite fraction des sites de liaison est occupée. Par conséquent, il y a très peu de risque que l'alendronate déplace les autres médicaments de leurs sites de liaison. L'alendronate n'est pas excrété par le système de transport des acides et des bases du rein chez le rat, c'est pourquoi il ne devrait pas perturber l'élimination des médicaments excrétés par ce système chez l'homme. En résumé, compte tenu de ses effets sur la liaison aux protéines, sur l'excrétion rénale et sur le métabolisme des autres agents, l'alendronate sodique ne devrait pas présenter d'interaction avec les autres médicaments.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les effets sur la capacité à conduire un véhicule ou à faire fonctionner une machine n'ont pas été étudiés. Toutefois, certains effets indésirables qui ont été signalés avec l'emploi de l'alendronate sodique (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 par TEVA-ALENDRONATE peut varier d'une personne à l'autre.

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 4 – Interactions avec l'alendronate sodique

[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 de l'alendronate sodique avant de prendre un autre médicament par voie orale.
Ranitidine	EC	Double la biodisponibilité de l'alendronate	On ne connaît pas encore la portée clinique de cette biodisponibilité accrue, et

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		administré par voie orale	l'on ne sait pas non plus si l'administration d'antagonistes des récepteurs H ₂ par voie orale permettrait d'obtenir une hausse semblable
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 traitements pris isolément (voir 8.2 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Administration concomitante d'une hormonothérapie ou d'une œstrogénothérapie substitutives). 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 : EC = essai clinique

L'emploi de l'alendronate sodique avec quantité d'autres médicaments d'ordonnance courants n'a entraîné aucune réaction secondaire clinique manifeste dans les études sur le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées et chez les hommes.

Dans les études cliniques, les sujets recevant en concomitance des doses d'alendronate sodique supérieures à 10 mg/jour et des produits contenant de l'aspirine ont présenté une fréquence plus élevée d'effets secondaires intéressant les voies gastro-intestinales supérieures. Cet effet

n'a pas été observé dans une étude au cours de laquelle les sujets ont reçu des doses d'alendronate sodique de 70 mg une fois par semaine.

Dans une étude clinique contrôlée d'une durée de trois ans au cours de laquelle la plupart des 2027 patientes prenaient des AINS en concomitance avec l'alendronate sodique à 5 mg ou à 10 mg, la fréquence d'effets secondaires sur les voies gastro-intestinales supérieures observée chez les sujets traités était comparable à celle observée chez ceux recevant le placebo.

Par conséquent, TEVA-ALENDRONATE peut être administré aux patients qui prennent des AINS, mais comme ces agents sont associés à une irritation des voies gastro-intestinales, leur emploi concomitant avec TEVA-ALENDRONATE commande une certaine prudence.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les aliments, de même que toute autre boisson que l'eau ordinaire, réduisent considérablement l'absorption et l'efficacité de l'alendronate. TEVA-ALENDRONATE doit donc être pris au moins une demi-heure avant le premier repas, la première boisson ou le premier médicament de la journée, avec de l'eau ordinaire seulement (*voir* [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration](#)).

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Il se peut que les herbes médicinales perturbent l'absorption de l'alendronate. TEVA-ALENDRONATE doit donc être pris au moins une demi-heure avant toute herbe médicinale (*voir* [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration](#)).

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune interaction n'a été établie entre le médicament et les épreuves de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'alendronate sodique est un bisphosphonate qui produit une inhibition spécifique et puissante de la résorption osseuse due aux ostéoclastes. Les bisphosphonates sont des analogues synthétiques du pyrophosphate qui se lie à l'hydroxyapatite dans les os.

10.2 Pharmacodynamie

L'alendronate est un bisphosphonate qui se lie à l'hydroxyapatite des os et qui inhibe de manière spécifique l'activité des ostéoclastes, c'est-à-dire des cellules à l'origine de la résorption osseuse. L'alendronate réduit la résorption osseuse sans produire d'effet direct sur la formation, mais comme ce phénomène est couplé à la résorption durant le renouvellement osseux, la formation aussi s'en trouve réduite en bout de ligne.

Ostéoporose chez la femme ménopausée

L'ostéoporose est une maladie caractérisée par la présence d'une faible masse osseuse entraînant une augmentation du risque de fractures. Une faible masse osseuse, la présence de fractures sur les radiographies, des antécédents de fractures ostéoporotiques ou encore une diminution de la taille ou une cyphose, indices de fractures vertébrales, sont tous des éléments permettant de confirmer le diagnostic. L'ostéoporose affecte les hommes comme les femmes, mais cette maladie est plus courante chez les femmes ménopausées, car passé cette période, le renouvellement osseux s'accroît, et le taux de résorption est plus élevé que le taux de formation. Pareilles modifications entraînent une diminution progressive de la masse osseuse et mènent à l'ostéoporose chez bon nombre de femmes de plus de 50 ans, ce qui se traduit souvent par des fractures, généralement du rachis, de la hanche et du poignet. Ainsi, chez les femmes de race blanche, le risque de fracture de la hanche est 50 fois plus élevé entre 50 et 90 ans, et le risque de fractures vertébrales, de 15 à 30 fois. On estime qu'environ 40 % des femmes de 50 ans subiront au moins une fracture ostéoporotique du rachis, de la hanche ou du poignet au cours de leur vie. Les fractures de la hanche, plus particulièrement, sont associées à une morbidité, à une incapacité et à une mortalité importantes.

L'administration de doses orales quotidiennes d'alendronate (5, 20 et 40 mg pendant 6 semaines) à des femmes ménopausées a produit des modifications biochimiques qui laissent croire à une inhibition de la résorption osseuse dépendante de la dose, modifications comprenant la réduction du calcium urinaire et des marqueurs urinaires de la dégradation du collagène osseux (tels que la désoxypyridinoline et les *N*-téloptides de pontage du collagène de type I). Un retour progressif aux valeurs de base a été constaté 3 semaines à peine après l'arrêt du traitement, et après 7 mois, les valeurs observées chez les femmes traitées ne différaient plus de celles observées chez les femmes ayant reçu un placebo.

Une réduction d'environ 50 % de l'excrétion urinaire de désoxypyridinoline et d'environ 70 % des *N*-téloptides de pontage du collagène de type I a été observée à la suite de l'administration prolongée d'alendronate sodique (à raison de 10 mg/jour, pendant 5 ans dans certains cas), faisant chuter la concentration de ces deux marqueurs de la résorption osseuse à un niveau comparable à celui observé chez les préménopausées en bonne santé. De semblables

diminutions ont été observées chez des patientes ayant reçu des doses d'alendronate sodique de 5 mg/jour dans le cadre d'études portant sur la prévention de l'ostéoporose. La diminution du taux de résorption osseuse mise en évidence par ces marqueurs était manifeste dès après 1 mois de traitement par l'alendronate sodique et, après 3 à 6 mois, elle a atteint un plateau qui s'est maintenu jusqu'à la fin du traitement. Dans le cadre d'études sur le traitement de l'ostéoporose, l'administration de 10 mg/jour d'alendronate sodique a fait chuter d'environ 50 % l'ostéocalcine et la phosphatase alcaline des os, et d'environ 25 % à 30 % la phosphatase alcaline sérique totale, marqueurs dont la concentration a atteint un plateau après 6 à 12 mois. Dans les études portant sur la prévention de l'ostéoporose, l'administration de 5 mg/jour d'alendronate sodique a fait chuter l'ostéocalcine et la phosphatase alcaline sérique totale d'environ 40 % et 15 % respectivement. De semblables résultats ont été observés chez des femmes ménopausées ayant reçu des doses d'alendronate sodique de 70 mg par semaine pendant un an dans le cadre d'une étude sur le traitement de l'ostéoporose. Ces résultats indiquent que malgré l'augmentation progressive de la quantité d'alendronate qui s'accumule dans les os, le taux de renouvellement osseux atteint un nouvel état d'équilibre.

L'inhibition de la résorption osseuse produite par l'alendronate sodique a pour conséquence une réduction asymptotique du calcium et des phosphates sériques, comme on l'a constaté dans des études à long terme où, dès le premier mois après le début d'un traitement à raison de 10 mg/jour, les taux de calcium et des phosphates sériques ont chuté d'environ 2 % et 4 % à 6 % respectivement par rapport aux valeurs initiales. Aucune autre diminution du calcium sérique n'a ensuite été observée au cours des cinq années du traitement, mais en ce qui a trait aux phosphates, les taux sériques sont retournés aux valeurs d'avant traitement entre la troisième et la cinquième année. Des réductions semblables ont été observées avec l'administration d'alendronate sodique à raison de 5 mg/jour. De semblables réductions ont été observées après 6 et 12 mois dans une étude d'une durée de 1 an, au cours de laquelle les patientes ont reçu l'alendronate sodique à raison de 70 mg une fois par semaine. La diminution des phosphates sériques refléterait non seulement l'effet positif de l'alendronate sodique sur le contenu minéral de l'os, mais également une diminution de la réabsorption rénale des phosphates.

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. Toutefois, la fréquence des déformations vertébrales semble similaire chez l'homme et chez la femme. Chez l'homme atteint d'ostéoporose, l'administration quotidienne de 10 mg d'alendronate sodique pendant 2 ans a réduit d'environ 60 % le taux d'excrétion urinaire des *N*-téloptides assurant les liaisons

intermoléculaires du collagène de type I et d'environ 40 % la phosphatase alcaline de l'os. De semblables réductions ont été observées dans une étude d'une durée de 1 an au cours de laquelle des hommes atteints d'ostéoporose ont reçu l'alendronate sodique à raison de 70 mg une fois par semaine.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 5 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'alendronate monosodique chez la population normale

	Moyenne	IC₉₀ %
Biodisponibilité absolue d'un comprimé de 5 mg pris 2 heures avant le premier repas de la journée	0,63 % (femmes)	(0,48, 0,83)
Biodisponibilité absolue d'un comprimé de 10 mg pris 2 heures avant le premier repas de la journée	0,78 % (femmes)	(0,61, 1,04)
	0,59 % (hommes)	(0,43, 0,81)
Biodisponibilité absolue d'un comprimé de 70 mg pris 2 heures avant le premier repas de la journée	0,57 % (femmes)	(0,44, 0,73)
Clairance de la créatinine mL/s (mL/min) (n = 6)	1,18 (71)	(1,07, 1,3) (64, 78)

Absorption

Par rapport à une dose de référence intraveineuse, la biodisponibilité moyenne d'une dose orale d'alendronate de 5 à 70 mg administrée à jeun depuis la veille et deux heures avant un petit déjeuner standard est de 0,64 % chez la femme. Chez l'homme, la biodisponibilité d'une dose orale d'un comprimé de 10 mg est de 0,59 %.

Dans une étude visant à déterminer la biodisponibilité du produit en fonction des repas, l'administration de 10 mg d'alendronate une demi-heure ou une heure avant un petit déjeuner standard a entraîné une diminution de la biodisponibilité d'environ 40 % (par rapport aux valeurs observées lorsque le produit est administré deux heures avant un repas) chez les 49 femmes ménopausées ayant reçu le médicament. Dans les études sur le traitement et la prévention de l'ostéoporose, l'alendronate s'est révélé efficace à condition d'être administré au moins 30 minutes avant le petit déjeuner.

La biodisponibilité de l'alendronate est négligeable lorsque ce médicament est administré avec les repas ou dans les deux heures qui suivent un repas. La prise de café ou de jus d'orange en concomitance avec l'administration de l'alendronate diminue la biodisponibilité d'environ 60 %.

Chez les sujets en bonne santé, l'administration de prednisone par voie orale (20 mg trois fois par jour pendant cinq jours) n'entraîne pas de variation cliniquement significative de la biodisponibilité de l'alendronate administré par voie orale (augmentation moyenne de 20 % à 44 %).

Distribution

Les études précliniques menées chez le rat mâle montrent qu'après administration d'une dose i.v. de 1 mg/kg, l'alendronate se distribue d'abord dans les tissus mous, mais que cette situation provisoire est rapidement suivie d'une redistribution dans les os ou d'une élimination dans l'urine. Chez l'homme, le volume de distribution moyen à l'équilibre est d'au moins 28 L, en excluant les os. Les concentrations plasmatiques produites par l'administration de doses orales thérapeutiques sont trop faibles pour être mesurées (< 5 ng/mL). La liaison de l'alendronate aux protéines plasmatiques est d'environ 78 % chez l'être humain.

Métabolisme

Aucun élément n'indique que l'alendronate est métabolisé chez l'homme ou l'animal.

Élimination

Moins de 72 heures après l'administration, environ 50 % de la radioactivité d'une dose unique i.v. d'alendronate marquée au ¹⁴C est excrétée dans l'urine; les fèces quant à elles sont peu radioactives, voire pas du tout. La clairance rénale de l'alendronate est de 71 mL/min après l'administration d'une dose unique i.v. de 10 mg et la clairance générale ne dépasse pas 200 mL/min. Moins de 6 heures après l'administration intraveineuse, les concentrations plasmatiques accusent une chute de plus de 95 %. On estime que la demi-vie terminale de l'alendronate dépasse les 10 ans chez l'être humain, ce qui reflète probablement la libération du produit par les os. D'après ce qui précède, on estime qu'après 10 ans d'administration d'alendronate sodique par voie orale (à raison de 10 mg par jour), la quantité libérée chaque jour par les os est d'environ 25 % de la dose absorbée dans le tractus gastro-intestinal.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : La biodisponibilité orale de l'alendronate chez les enfants (de 4 à 16 ans) atteints d'ostéogenèse imparfaite est semblable à celle que l'on observe chez les adultes, mais TEVA-ALENDRONATE n'est pas indiqué chez les enfants (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants](#)).

- **Personnes âgées** : La biodisponibilité et l'élimination (urinaire) de l'alendronate sont semblables chez les personnes âgées (≥ 65 ans) et les plus jeunes. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans cette population de patients ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- **Sexe** : La biodisponibilité et la fraction excrétée d'une dose i.v. sont semblables chez l'homme et la femme.
- **Groupe ethnique** : Aucune étude n'a examiné si la pharmacocinétique de l'alendronate varie d'un groupe ethnique à l'autre.
- **Insuffisance hépatique** : Puisqu'il semble bien que l'alendronate ne soit ni métabolisé par le foie ni excrété dans la bile, aucune étude n'a été menée auprès d'insuffisants hépatiques et aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
- **Insuffisance rénale** : Les études précliniques montrent que, chez les rats présentant une insuffisance rénale, la quantité d'alendronate présente dans le plasma, le rein, la rate et le tibia est plus élevée que chez les rats témoins en bonne santé, chez qui la fraction non liée aux os est rapidement éliminée dans l'urine. Il ne semble pas que la fixation de l'alendronate par les os atteigne un niveau de saturation chez les jeunes rats mâles, même après administration de doses cumulatives i.v. de 35 mg/kg pendant 3 semaines. Bien qu'on ne dispose pas d'information clinique à ce sujet, il est probable que, tout comme chez l'animal, l'élimination rénale de l'alendronate soit réduite chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale. Par conséquent, il faut s'attendre à constater une certaine accumulation du produit dans les os de ces patients. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine entre 0,58 et 1 mL/s [35 et 60 mL/min]). L'emploi de TEVA-ALENDRONATE est contre-indiqué chez les patients dont l'insuffisance est plus marquée (clairance de la créatinine < 0,58 mL/s [< 35 mL/min]). Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver les flacons de PEHD blanc et les plaquettes alvéolées entre 15 °C et 30 °C.
Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

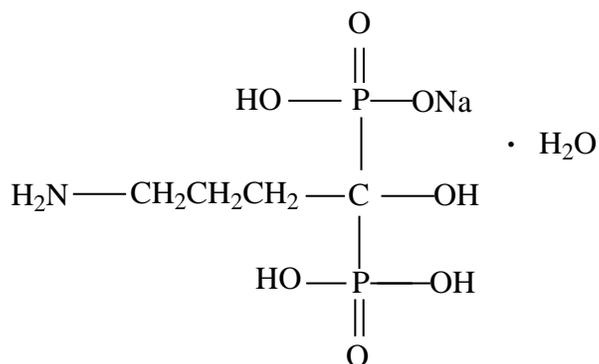
Dénomination commune : Alendronate sodique monohydraté

Nom chimique : Sel sodique de l'acide (4-amino-1-hydroxybutylidène) bisphosphonique, monohydraté

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

Poids moléculaire : 289,1

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'alendronate sodique se présente sous forme de poudre cristalline blanche non hygroscopique soluble dans l'eau mais très peu dans l'alcool et à peu près insoluble dans le chloroforme.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques, par indication

Traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée

Tableau 6 – Résumé des données démographiques dans les essais cliniques (traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée)

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
PN035	Étude de prolongation multicentrique, contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et à double insu, menée en mode parallèle	PBO FOS 5 mg FOS 10 mg FOS 20/5 mg ORALE 3 ans	478	45 à 82	Femmes
PN037	Étude de prolongation multicentrique, contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et à double insu, menée en mode parallèle	PBO FOS 5 mg FOS 10 mg FOS 20/5 mg ORALE 3 ans	516	44 à 84	Femmes
PN041	Étude à répartition aléatoire et à	PBO FOS 10 mg FOS 20 mg Cts	286	48 à 76	Femmes

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
	double insu, menée en mode parallèle	ORALE 2 ans			
PN118	Étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu	FOS 10 mg FOS 35 mg (2 fois par semaine) FOS 70 mg (1 fois par semaine) ORALE 1 an	1258	42 à 95	Femmes
PN026	Étude multicentrique, contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et à double insu, menée en mode parallèle	PBO FOS 5 mg FOS 10 mg FOS 20 mg/PBO FOS 40 mg/PBO FOS 40 mg/2,5 mg ORALE 2 (+1* ans)	188	42 à 75	Femmes
PN054	Étude contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et à double insu, menée en mode parallèle	PBO FOS 1 mg FOS 2,5 mg FOS 5 mg ORALE 2 ans	359	59 à 85	Femmes
FIT 1	Étude à répartition aléatoire, contrôlée par placebo	PBO FOS 10 mg ORALE 3 ans	2027	55 à 81	Femmes

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
FIT 2	Étude à répartition aléatoire, contrôlée par placebo	PBO FOS 10 mg ORALE 4 ans	4432	55 à 80	Femmes
PN072	Étude multicentrique, contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et à double insu	FOS 10 mg + œstrogènes conjugués (0,625 mg) OU œstrogènes conjugués (0,625 mg) OU PBO OU FOS 10 mg ORALE 2 ans	425	42 à 82	Femmes
PN097	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à triple insu, contrôlée par placebo, menée en mode parallèle	FOS 10 mg/jour + HTS (œstrogène + progestatif) OU PBO/HTS ORALE 1 an	428	40 à 84	Femmes

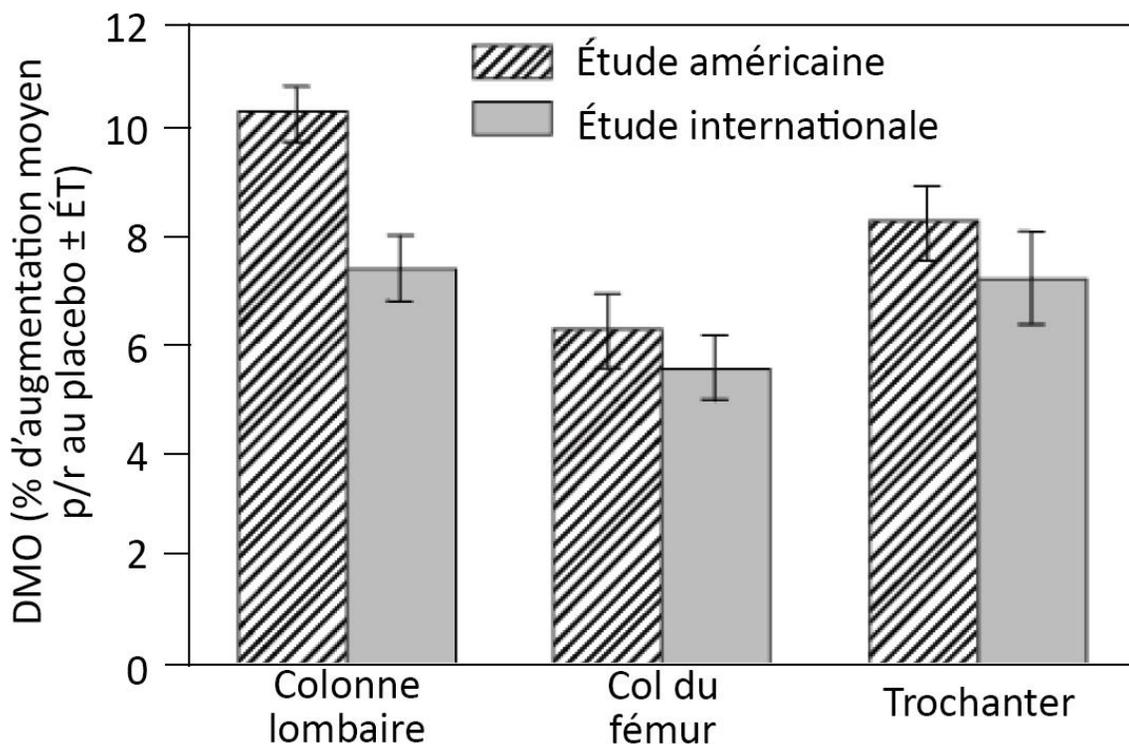
Cts : calcitonine de saumon intranasale 100 UI/jour; FOS : alendronate (mg/jour); FOS 20/5 : alendronate à 20 mg pendant 2 ans suivi de 5 mg pendant 1 an; FOS 20/PBO, FOS 40/PBO : alendronate à 20 ou à 40 mg pendant 1 an suivi du placebo pendant 1 an; FOS 40/2,5 : alendronate à 40 mg pendant 3 mois suivi de 2,5 mg pendant 21 mois; HTS : hormonothérapie substitutive; PBO : placebo

* Après 2 ans de traitement, les patientes ont été suivies pendant une année supplémentaire sans traitement.

Effet sur la densité minérale osseuse

L'efficacité de l'alendronate sodique a été démontrée dans quatre études cliniques contrôlées à double insu d'une durée de deux ou trois ans, au cours desquelles des femmes ménopausées de 44 à 84 ans atteintes d'ostéoporose (densité minérale osseuse [DMO] de la colonne lombaire inférieure d'au moins deux écarts types à la DMO moyenne avant la ménopause) ont reçu 10 mg d'alendronate sodique une fois par jour. Parmi celles-ci, deux importantes études multicentriques pratiquement identiques d'une durée de trois ans menées l'une aux États-Unis (Étude américaine), l'autre dans 15 pays différents (Étude internationale) auprès de 478 et 516 patientes respectivement. Le graphique ci-après montre l'augmentation moyenne de la DMO de la colonne lombaire, du col du fémur et du trochanter trois ans après le début de chaque étude chez les patientes ayant reçu l'alendronate sodique à raison de 10 mg/jour (par comparaison aux patientes ayant reçu le placebo).

Études sur le traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée
Augmentation de la DMO trois ans après le début des études
ALENDRONATE SODIQUE, 10 mg/jour



Dans les études combinées, la DMO de la colonne lombaire, du col du fémur et du trochanter des patientes ayant reçu le placebo a accusé une diminution significative de 0,65 % à 1,16 % après trois ans. Par contraste, dans toutes les zones où on l'a mesurée, la DMO des patientes des deux études ayant reçu l'alendronate sodique à raison de 10 mg/jour a présenté une augmentation significative, tant par rapport aux valeurs initiales que par rapport au placebo. La

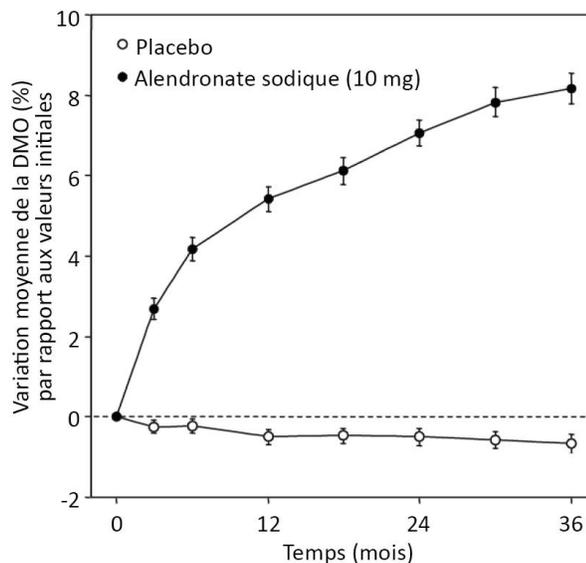
DMO de tout le squelette a augmenté considérablement dans les deux études, ce qui laisse croire que l'augmentation de la masse osseuse dans la colonne lombaire et la hanche ne se fait pas au détriment des autres parties du squelette. L'augmentation de la DMO était apparente dès les trois premiers mois du traitement et s'est poursuivie tout au long des trois ans (voir les résultats constatés pour la colonne lombaire dans la figure ci-après). La DMO de la colonne lombaire et du trochanter a continué d'augmenter au cours des deux années supplémentaires pendant lesquelles ces études ont été prolongées (augmentation additionnelle absolue causée par l'administration de 10 mg/jour d'alendronate sodique entre la troisième et la cinquième année : colonne lombaire : 0,94 %, trochanter : 0,88 %).

La DMO du col fémoral, de l'avant-bras et du corps entier n'a pas diminué. On constate donc que l'alendronate sodique fait reculer la progression de l'ostéoporose. L'efficacité de l'alendronate sodique est indépendante de l'âge du sujet, de son appartenance ethnique, du taux de renouvellement osseux initial, de la fonction rénale ou de l'emploi de plusieurs médicaments courants.

Études sur le traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée

Effet de l'alendronate sodique (10 mg/jour) en fonction du temps, par rapport au placebo

Pourcentage de variation de la DMO de la colonne lombaire par rapport aux valeurs initiales



Dans une autre étude, l'administration d'alendronate sodique à raison de 10 mg/jour pendant deux ans a produit une augmentation significative de la DMO de la colonne lombaire, du col du fémur, du trochanter et du squelette entier par rapport à l'administration nasale de 100 UI/jour de calcitonine de saumon ou d'un placebo.

L'équivalence thérapeutique entre l'alendronate sodique administré à raison de 70 mg une fois par semaine (n = 519) et le même agent administré à raison de 10 mg une fois par jour (n = 370) a été prouvée dans une étude multicentrique à double insu d'une durée d'un an menée auprès de femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose. Après un an, l'augmentation moyenne de la DMO de la colonne lombaire (par rapport aux valeurs initiales) était de 5,1 % (4,8 %, 5,4 %; IC₉₅ %) chez les femmes ayant reçu la posologie de 70 mg/sem et de 5,4 % (5,0 %, 5,8 %; IC₉₅ %) chez les femmes ayant reçu la posologie de 10 mg/jour. L'augmentation de la DMO dans les autres tissus osseux était semblable dans les deux groupes de traitement. Pareilles variations importantes de la DMO ont été associées à une diminution de la fréquence de fractures dans les études sur l'alendronate sodique (voir ci-dessous).

Effet de l'interruption du traitement

L'effet de l'interruption du traitement a été évalué chez des patientes ménopausées atteintes d'ostéoporose et ayant reçu de l'alendronate sodique pendant un ou deux ans à raison de 10 mg une fois par jour. Après l'interruption du traitement, le taux de renouvellement osseux est graduellement retourné aux valeurs d'avant traitement et, bien qu'aucune accélération de la perte osseuse n'ait été observée, la DMO a cessé d'augmenter. Ces données indiquent que pour produire une augmentation progressive de la masse osseuse, le traitement par l'alendronate sodique doit être poursuivi tous les jours.

Effet du traitement sur la fréquence de fractures

Afin d'évaluer les effets de l'alendronate sodique sur la fréquence de fractures vertébrales, une analyse combinée des deux études mentionnées ci-dessus (Études américaine et internationale) a comparé les résultats obtenus chez les patientes ayant reçu le placebo et chez l'ensemble des patientes ayant reçu l'alendronate sodique (5 ou 10 mg/jour pendant trois ans ou 20 mg/jour pendant deux ans d'abord, puis 5 mg/jour pendant une année supplémentaire).

On a ainsi observé une diminution statistiquement significative (48 %) de la proportion de sujets ayant subi une ou plusieurs fractures vertébrales parmi les patientes ayant reçu l'alendronate sodique par rapport aux patientes ayant reçu le placebo (3,2 % contre 6,2 %). La réduction est encore plus élevée si l'on considère le nombre total de fractures vertébrales (4,2 contre 11,3 par 100 sujets). En outre, parmi les patientes victimes de fractures vertébrales, celles qui avaient reçu l'alendronate sodique ont moins raccourci que celles qui avaient reçu le placebo (5,9 mm contre 23,3 mm), le nombre et la gravité des lésions étant moins élevés dans le cas des premiers.

En outre, une analyse des données groupées (comprenant un éventail de doses $\geq 2,5$ mg) de cinq études contrôlées par placebo (alendronate sodique : n = 1012, placebo, n = 590) d'une

durée de deux ou trois ans (y compris les études américaine et internationale mentionnées ci-dessus) a permis d'observer une diminution significative de 29 % de la fréquence de fractures non vertébrales (alendronate sodique : 9,0 % c. placebo :12,6 %). Comme dans le cas des fractures vertébrales, ces résultats montrent que les effets de l'alendronate sodique cadrent bien avec l'augmentation de la masse osseuse des autres parties du squelette.

L'étude FIT (*Fracture Intervention Trial*), menée chez des femmes ménopausées, comprenait deux volets : une étude de trois ans menée chez des patientes présentant au moins une fracture par tassement vertébral au départ et une étude de quatre ans menée chez des patientes présentant une faible masse osseuse, mais pas de fracture vertébrale au départ.

FIT : Volet de trois ans (patientes présentant au moins une fracture vertébrale au départ)

Comme l'indique le tableau ci-après, cette étude à double insu menée auprès de 2027 patientes réparties aléatoirement dans deux groupes de traitement (alendronate sodique : n = 1022, placebo : n = 1005) montre que l'administration d'alendronate sodique produit une réduction statistiquement significative sur le plan clinique de la fréquence des fractures après trois ans.

Tableau 7 – Effet de l'alendronate sodique sur la fréquence de fractures dans le volet de trois ans de la FIT (patientes présentant au moins une fracture vertébrale au départ)

Caractéristiques des patientes :	Pourcentage de patientes		Diminution (%) de la fréquence de fractures
	Alendronate sodique (n = 1022)	Placebo (n = 1005)	
Diagnostic radiologique de fracture vertébrale[†]			
≥ 1 nouvelle fracture vertébrale	7,9	15,0	47***
≥ 2 nouvelles fractures vertébrales	0,5	4,9	90***
Fracture (clinique) douloureuse			
≥ 1 fracture vertébrale douloureuse	2,3	5,0	54**
Fracture douloureuse de tout type	13,8	18,1	26**
Fracture de la hanche	1,1	2,2	51*
Fracture du poignet (de l'avant-bras)	2,2	4,1	48*

† Nombre de fractures vertébrales évaluables : Alendronate sodique (n = 984), placebo (n = 966).

* $p < 0,05$

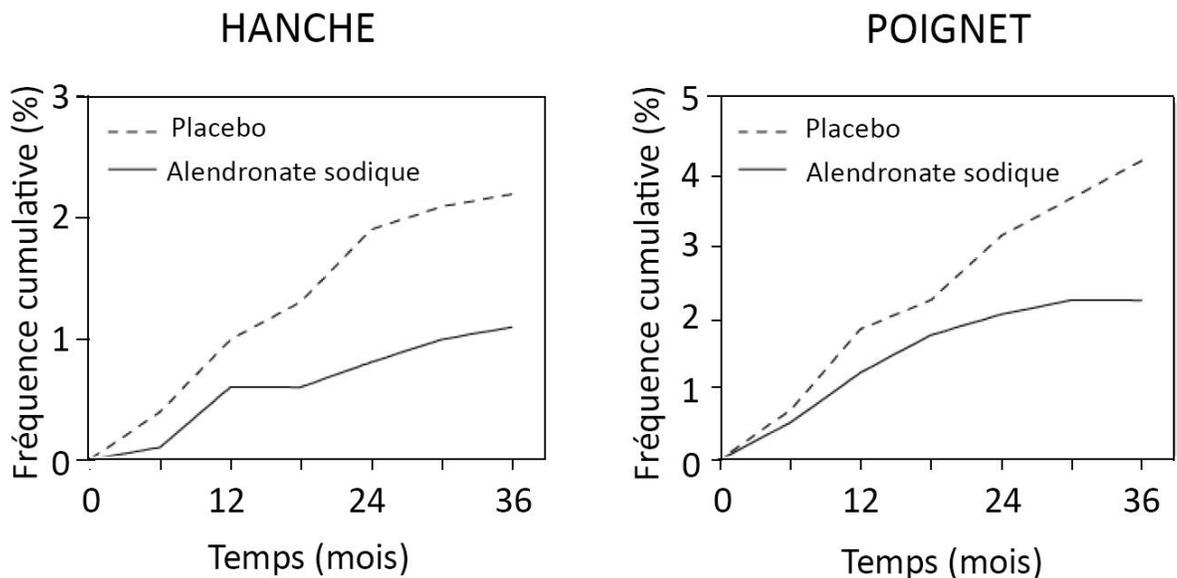
** $p < 0,01$

*** $p < 0,001$

De plus, le traitement par l'alendronate sodique a considérablement diminué la fréquence d'hospitalisation parmi ces patientes (25,0 % c. 30,7 %).

Les deux figures ci-après illustrent la fréquence cumulative de fractures de la hanche et du poignet dans le volet de trois ans de la FIT. Dans chacun des cas, la fréquence cumulative de ce type de fracture est en tout temps moins élevée avec l'alendronate sodique qu'avec le placebo. L'alendronate sodique a réduit la fréquence de fractures de 51 % dans le cas de la hanche et de 48 % dans celui du poignet. De semblables réductions (toutes proportions gardées) de la fréquence de fractures de la hanche et du poignet ont également été observées dans des études groupées antérieures sur le traitement de l'ostéoporose.

**Fréquence cumulative de fractures de la hanche et de poignet
dans le volet de trois ans de la FIT
(Patientes présentant au moins une fracture vertébrale au départ)**



FIT : Volet de quatre ans (patientes présentant une faible masse osseuse, mais pas de fracture vertébrale au départ)

Cette étude à double insu menée auprès de 4432 patientes réparties aléatoirement en deux groupes de traitement (alendronate sodique : n = 2214, placebo : n = 2218) constitue une démonstration supplémentaire de la réduction de la fréquence de fractures due à l'alendronate sodique. Au départ, cette étude ne devait comprendre que des femmes atteintes d'ostéoporose, c.-à-d. des femmes dont la DMO du col du fémur était inférieure d'au moins deux écarts types à la DMO moyenne de jeunes femmes adultes. Toutefois, après révision des valeurs de la DMO du col fémoral par rapport aux valeurs de référence, on a constaté que 31 % des patientes ne répondaient pas à ce critère, aussi l'étude a-t-elle également admis des

patientes qui n'étaient pas atteintes d'ostéoporose. Le tableau ci-après présente les résultats obtenus auprès des patientes atteintes d'ostéoporose.

Tableau 8 – Effet de l'alendronate sodique sur la fréquence de fractures dans le volet de quatre ans de la FIT (patientes atteintes d'ostéoporose[†] mais ne présentant pas de fracture vertébrale au départ)

Caractéristiques des patientes :	Pourcentage de patientes		Diminution (%) de la fréquence de fractures
	Alendronate sodique (n = 1545)	Placebo (n = 1521)	
≥ 1 fracture douloureuse	12,9	16,2	22**
≥ 1 fracture vertébrale ^{††}	2,5	4,8	48***
≥ 1 fracture vertébrale douloureuse	1,0	1,6	41 ^{†††}
Fracture de la hanche	1,0	1,4	29 ^{†††}
Fracture du poignet (de l'avant-bras)	3,9	3,8	Aucune

† DMO moyenne initiale du col du fémur inférieure d'au moins deux écarts types à la DMO moyenne de jeunes femmes adultes.

†† Nombre de fractures vertébrales évaluables : Alendronate sodique (n = 1426), placebo (n = 1428).

††† Non significatif.

** $p = 0,01$

*** $p < 0,001$

La fréquence de fractures a été réduite de la manière suivante chez toutes les patientes, y compris celles qui ne souffraient pas d'ostéoporose : ≥ 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 de fractures du poignet était de 3,7 % chez les patientes sous alendronate sodique et de 3,2 % chez les patientes sous placebo (différence non significative).

Études FIT combinées

Le tableau ci-après indique la fréquence de fractures combinée dans les deux volets de la FIT, l'étude de trois ans et l'étude de quatre ans.

Tableau 9 – Effet de l'alendronate sodique sur la fréquence de fractures dans les volets de trois et de quatre ans de la FIT

Réduction (%) de la fréquence de fractures Alendronate sodique c. placebo		
Caractéristiques des patientes :	Patientes atteintes d'ostéoporose [†] (n = 5 093)	Toutes les patientes (n = 6459)
Diagnostic radiologique de fracture vertébrale^{††}		
≥ 1 fracture vertébrale	48***	46***
≥ 2 fractures vertébrales	88***	84***
Fracture (clinique) douloureuse		
Fracture douloureuse de tout type	24***	18**
Fracture vertébrale douloureuse	50***	47***
Fracture de la hanche	40*	36 ^{††}
Fracture du poignet (avant-bras) ^{†††}	18 [‡]	6 [‡]

† Comprend toutes les patientes du volet de trois ans plus les patientes atteintes d'ostéoporose dans le volet de quatre ans (DMO initiale du col du fémur inférieure d'au moins 2 ÉT à la DMO moyenne de jeunes femmes adultes).

†† Nombre de fractures vertébrales évaluables : patientes atteintes d'ostéoporose : n = 4804; nombre total de patientes : n = 6084.

††† Une réduction significative de la fréquence des fractures du poignet a été observée dans le volet de trois ans (patientes présentant une fracture vertébrale initiale) mais non dans le volet de quatre ans (patientes ne présentant pas de fracture vertébrale initiale).

‡ Non significatif.

‡‡ $p = 0,059$

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

*** $p < 0,001$

Concordance des résultats sur la fréquence des fractures

La réduction de la fréquence de fractures vertébrales (alendronate sodique c. placebo) observée dans les deux volets (trois ans et quatre ans) de l'étude FIT cadre avec la fréquence combinée des études américaine et internationale mentionnées précédemment, dans lesquelles 80 % des femmes ne présentaient pas de fracture vertébrale au départ. Au cours de ces études, le traitement par l'alendronate sodique a réduit d'environ 50 % la proportion des femmes qui allaient subir au moins une nouvelle fracture vertébrale (FIT 3 ans : réduction de 47 %, $p < 0,001$; FIT 4 ans : réduction de 44 %, $p = 0,001$; Étude américaine/internationale : réduction de 48 %, $p = 0,034$). En outre, l'alendronate sodique a réduit d'environ 90 % la proportion de

femmes ayant subi plusieurs (deux ou plus) nouvelles fractures vertébrales dans les études américaine et internationale et dans les deux volets de la FIT ($p < 0,001$). La conclusion qui s'impose est donc que l'alendronate sodique réduit la fréquence de fractures vertébrales indépendamment de la présence ou de l'absence d'antécédents.

Ce que montrent ces résultats, globalement, c'est que fois après fois, l'alendronate sodique réduit efficacement la fréquence de fractures, y compris celles de la hanche et du rachis, qui sont les fractures ostéoporotiques les plus fréquentes et qui entraînent le plus de morbidité.

Histologie osseuse

L'examen histologique des os de 270 patientes ménopausées atteintes d'ostéoporose et ayant reçu des doses de 1 à 20 mg/jour d'alendronate sodique pendant une, deux ou trois années montre que la minéralisation et la structure de ce tissu sont normales et que le renouvellement osseux a, comme prévu, diminué par rapport à ce qu'on a observé chez celles qui ont reçu un placebo. Ces données, associées à la découverte d'une histologie osseuse normale et d'une fortification de l'os chez des rats et des babouins ayant reçu un traitement au long cours, montrent que la qualité de l'os néoformé pendant le traitement par l'alendronate sodique est normale.

Traitement de l'ostéoporose chez l'homme

Tableau 10 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques (traitement de l'ostéoporose chez l'homme)

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
PN096	Étude multinationale, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, contrôlée par placebo	PBO FOS 10 mg Supplément de calcium (500 mg) et de vitamine D (400 UI) 1 fois par jour ORALE 2 ans	241	31 à 87	Hommes
	Étude multicentrique,	PBO FOS 70 mg (1 fois			

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
PN165	à double insu, contrôlée par placebo	par semaine) ORALE 1 an	167	38 à 91	Hommes

FOS : alendronate (mg/jour); PBO : placebo

L'efficacité de l'alendronate sodique chez les hommes atteints d'ostéoporose a été montrée dans deux études cliniques.

Ainsi, dans le cadre d'une étude multicentrique de deux ans menée à double insu auprès d'hommes de 31 à 87 ans (63 en moyenne) et contrôlée par placebo, 241 sujets ont reçu de l'alendronate sodique à raison de 10 mg une fois par jour. Après deux ans, l'augmentation relative (par rapport aux valeurs initiales) moyenne de la DMO des sujets ayant reçu la posologie de 10 mg/jour se détaillait comme suit : colonne lombaire : 5,3 %, col du fémur : 2,6 %, trochanter : 3,1 %, ensemble du squelette : 1,6 % ($p \leq 0,001$ dans tous les cas). Cadrant avec ceux obtenus auprès de femmes ménopausées dans des études de bien plus grande envergure, les résultats obtenus chez ces hommes indiquent que l'alendronate sodique administré à raison de 10 mg/jour réduit la fréquence relative de nouvelles fractures vertébrales (évaluées par radiographie quantitative) (qui passent de 7,1 % avec le placebo à 0,8 % avec le traitement actif; $p = 0,017$) et, par conséquent, réduit le rétrécissement de la colonne (qui passe de -2,4 mm avec le placebo à -0,6 mm avec l'alendronate; $p = 0,022$).

Dans le cadre d'une autre étude multicentrique d'une durée d'un an menée à double insu auprès d'hommes de 38 à 91 ans (âge moyen : 66) et contrôlée par placebo, 167 sujets au total ont reçu l'alendronate sodique à raison de 70 mg une fois par semaine. Après un an, l'augmentation relative moyenne de la DMO par rapport au placebo était notable aux sites suivants : colonne lombaire : 2,8 % ($p \leq 0,001$); col du fémur : 1,9 % ($p = 0,007$) : trochanter : 2,0 % ($p \leq 0,001$); ensemble du squelette : 1,2 % ($p = 0,018$). L'augmentation des valeurs de la DMO est similaire à celle obtenue un an après le début de l'étude de deux ans portant sur l'administration d'alendronate à raison de 10 mg une fois par jour. L'étude ne visait pas à déceler une différence clinique entre le groupe recevant l'alendronate et celui recevant le placebo. Cependant, d'autres études portant sur l'administration quotidienne ou hebdomadaire d'alendronate ont permis de démontrer de manière constante la corrélation entre l'augmentation de la DMO et la réduction de la fréquence des fractures (aboutissement clinique). Par conséquent, on peut assumer que cette corrélation est toute aussi évidente chez les hommes à qui l'alendronate est administré une fois par semaine.

Dans les deux études, l'efficacité de l'alendronate sodique ne dépendait pas de l'âge, de la fonction gonadique ou de la valeur initiale de la DMO (col du fémur et colonne lombaire) des sujets.

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

Menée pendant deux ans auprès de femmes ménopausées ayant subi une hystérectomie et atteintes d'ostéoporose (n = 425), une étude à double insu avec témoins placebos a cherché à déterminer quels effets l'administration de 10 mg/jour d'alendronate sodique et de 0,625 mg/jour d'œstrogènes conjugués, seuls ou en association, avait sur la DMO. Après deux ans, l'augmentation relative (par rapport aux valeurs initiales) de la DMO de la colonne lombaire était beaucoup plus importante dans le groupe ayant reçu le traitement combiné (8,3 %) que dans le groupe ayant reçu l'un des deux agents seuls (6,0 % dans les deux cas).

Menée pendant un an auprès de femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose (n = 428), une étude à double insu avec témoins placebos a cherché à évaluer quels effets l'ajout d'alendronate sodique à une hormonothérapie substitutive (HS) à doses stables (œstrogènes ± progestatif pendant au moins un an) avait sur la DMO. Après un an, l'ajout de 10 mg d'alendronate sodique une fois par jour à l'hormonothérapie de ces femmes a entraîné une augmentation significative de la DMO de la colonne lombaire (qui est passée de 1,1 % avec l'HS seule à 3,7 % avec l'alendronate sodique).

Dans ces études, les augmentations significatives de la DMO ou les tendances favorables observées avec le traitement combiné (par rapport à l'HS seule) concernaient la hanche, le col du fémur et le trochanter. Aucun effet significatif n'a été noté en ce qui a trait à l'ensemble du squelette. Ces études n'avaient pas l'envergure requise pour déterminer si le traitement administré pouvait prévenir les fractures; en outre, aucune différence n'a été observée entre les divers groupes de traitement relativement à la fréquence de fractures.

14.3 Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de biodisponibilité comparative croisée ouverte, à répartition aléatoire, comprenant trois traitements — comprimés TEVA-ALENDRONATE de 70 mg (Teva Canada Limitée), comprimés FOSAMAX[®] de 70 mg (Merck Sharpe & Dohme Limitée, R.-U.) et comprimés FOSAMAX[®] de 10 mg (Merck Sharpe & Dohme Limitée, R.-U.) — administrés en doses uniques sur trois périodes a été menée chez 120 adultes de sexe masculin à jeun en bonne santé ayant participé volontairement. Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques issus des concentrations urinaires des 118 sujets inclus dans l'analyse statistique pour les comprimés TEVA-ALENDRONATE et les comprimés FOSAMAX[®] de 70 mg.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Alendronate (1 × 70 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
Ae _{0-36h} (µg)	170,3 214,0 (86,4)	160,2 189,5651 (57,7)	106,3	97,6 % – 115,7 %
R _{max} (µg/mL)	68,4 82,9 (74,6)	64,4 75,6 (63,2)	106,2	97,4 % – 115,9 %
t _{max} ³ (h)	0,9 (38,7)	0,9 (40,8)		

¹ Comprimés TEVA-ALENDRONATE (alendronate sodique) de 70 mg (Teva Canada Limitée).

² Comprimés FOSAMAX® (alendronate sodique) de 70 mg (Merck Sharpe & Dohme Limitée, R.-U.).

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

Toxicité aiguë

La DL₅₀ orale de l'alendronate mesurée chez des rates et des souris femelles a été de 552 mg/kg (3256 mg/m²) et de 966 mg/kg (2898 mg/m²) respectivement (l'équivalent de doses* orales de 27 600 et de 48 300 mg chez un être humain). Chez les mâles, ces valeurs ont été légèrement plus élevées, soit 626 mg/kg et 1280 mg/kg respectivement. Aucun décès n'a été observé chez

* Calculées en fonction d'un patient pesant 50 kg.

des chiens ayant reçu des doses orales allant jusqu'à 200 mg/kg (4000 mg/m²) (l'équivalent d'une dose* orale de 10 000 mg chez un être humain).

Toxicité chronique

L'évaluation de la toxicité de l'alendronate dans une série d'études portant sur l'administration de doses multiples pendant une période allant jusqu'à un an chez des rats et jusqu'à trois ans chez des chiens a mis en évidence le maintien de l'intégrité de l'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 phosphates, effets qui sont associés à l'activité pharmacologique souhaitée 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* équivalant à au moins 100 mg chez un être humain. Cet effet s'est aussi manifesté chez le rat, à des doses plus élevées. Seuls les rongeurs ont présenté une intoxication gastro-intestinale, effet secondaire qui serait attribuable à l'action directe du médicament sur la muqueuse et qui n'a été noté qu'à des doses supérieures à 2,5 mg/kg/j.

Carcinogène : Aucun indice d'effets cancérogènes n'a été observé au cours d'une étude de 105 semaines menée chez des rats ayant reçu des doses orales allant jusqu'à 3,75 mg/kg/j ou lors d'une autre étude, de 92 semaines celle-là, menée chez des souris ayant reçu des doses orales allant jusqu'à 10 mg/kg/jour.

Une augmentation ($p = 0,003$) de la fréquence des adénomes de la glande de Harder (une glande rétroorbitaire inexistante chez l'humain) a été observée chez les souris femelles ayant reçu des doses élevées d'alendronate au cours d'une étude de 92 semaines destinée à évaluer le pouvoir cancérogène du médicament aux doses de 1, 3 et 10 mg/kg/jour (mâles) ou de 1, 2 et 5 mg/kg/jour (femelles). Par rapport à la surface corporelle (exprimée en mg/m²), ces doses représentent 0,5 à 4 fois la dose de 10 mg administrée chez l'être humain.

Une augmentation ($p = 0,003$) de la fréquence d'adénomes des cellules parafolliculaires (thyroïde) a été observée chez des rats mâles ayant reçu des doses élevées d'alendronate au cours d'une étude de 2 ans destinée à évaluer le pouvoir cancérogène du médicament aux doses de 1 et de 3,75 mg/kg. Par rapport à la surface corporelle (exprimée en mg/m²), ces doses représentent 1 à 3 fois la dose de 10 mg chez l'être humain.

* Calculée en fonction d'un patient pesant 50 kg.

* Calculée en fonction d'un patient pesant 50 kg.

Génotoxicité : Aucun signe de génotoxicité n'a été observé dans un essai de mutagenèse *in vitro* avec ou sans activation métabolique. Nul signe n'a été observé non plus dans un essai *in vitro* de mutagenèse de cellules de mammifères, dans l'élution alcaline de l'ADN d'hépatocytes de rat ou dans un essai *in vivo* à la recherche d'aberrations chromosomiques chez des souris ayant reçu des doses i.v. allant jusqu'à 25 mg/kg/jour (75 mg/m²). Cependant, des résultats légèrement positifs ont été constatés en présence de cytotoxicité aux doses \geq 5 mM dans un essai *in vitro* à la recherche d'aberrations chromosomiques dans des cellules ovariennes du hamster chinois. Ces résultats sont toutefois sans conséquence chez l'homme, puisqu'il est impossible d'atteindre des concentrations semblables *in vivo* aux doses thérapeutiques. En outre, les résultats nettement négatifs obtenus dans quatre des cinq études de génotoxicité, notamment les études les plus pertinentes quant au pouvoir cancérigène de l'alendronate chez l'homme (la recherche d'aberrations chromosomiques *in vivo* et l'épreuve de mutagenèse bactérienne), 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'homme.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : L'alendronate n'a pas eu d'effet sur la fécondité ni sur le pouvoir de reproduction de rats mâles ou femelles ayant reçu des doses pouvant atteindre 5 mg/kg/jour par voie orale. Seules des difficultés dues l'administration du médicament ont observées lors de la mise bas, troubles qui sont directement liés à l'hypocalcémie d'origine médicamenteuse. Ce problème peut être évité chez le rat par l'administration de compléments de calcium. Enfin, il a été établi que la dose sans effet est de 1,25 mg/kg/jour.

Aucun effet défavorable n'a été observé lors d'études sur la toxicité pendant la phase de développement chez des rats ayant reçu des doses allant jusqu'à 25 mg/kg/jour et chez des lapins ayant reçu jusqu'à 35 mg/kg/jour.

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de FOSAMAX (comprimés, 70 mg), n° de contrôle de la présentation : 273860, Organon Canada Inc. (3 AOÛT 2023).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT L'UTILISER DE MANIÈRE EFFICACE ET SANS DANGER

PrTEVA-ALENDRONATE

comprimés d'alendronate sodique

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-ALENDRONATE**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-ALENDRONATE**.

À quoi TEVA-ALENDRONATE sert-il?

TEVA-ALENDRONATE est utilisé chez l'adulte pour le traitement de l'ostéoporose chez l'homme et chez la femme ménopausée.

L'ostéoporose consiste en un amincissement et un affaiblissement des os.

TEVA-ALENDRONATE aide à reconstruire le tissu osseux et à diminuer le risque de fracture.

TEVA-ALENDRONATE ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans.

Comment TEVA-ALENDRONATE agit-il?

TEVA-ALENDRONATE renferme un ingrédient médicinal appelé *alendronate sodique*.

L'alendronate sodique appartient à une classe de médicaments non hormonaux appelés bisphosphonates. Les bisphosphonates sont semblables à une molécule fabriquée naturellement dans votre corps qui décompose le tissu osseux. L'alendronate se lie aux récepteurs dans votre corps pour empêcher la dégradation des os. Ce processus contribue également à la reconstruction des os.

Quels sont les ingrédients de TEVA-ALENDRONATE?

Ingrédients médicinaux : alendronate sodique monohydraté.

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium.

TEVA-ALENDRONATE est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

TEVA-ALENDRONATE à 70 mg est offert sous la forme d'un comprimé convexe blanc à blanc cassé ovale, gravé « **N** » sur un côté et « **70** » sur l'autre côté.

Vous ne devez pas prendre TEVA-ALENDRONATE 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 sodique ou à tout autre ingrédient de TEVA-ALENDRONATE. Si vous avez des doutes à ce sujet, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TEVA-ALENDRONATE.
- Vous présentez un faible taux sanguin de calcium.
- Vous avez une maladie rénale GRAVE. En cas de doute, parlez-en avec votre professionnel de la santé.

Avant de prendre TEVA-ALENDRONATE, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- Vous présentez un faible taux de calcium sanguin ou une problème de santé qui nuit à votre capacité d'absorber les minéraux (p. ex. une carence en vitamine D). Ce problème de santé doit être traité avant que vous ne commenciez le traitement par TEVA-ALENDRONATE. 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 avez des spasmes musculaires ou des problèmes neurologiques (c.-à-d. des sensations anormales de picotements ou de fourmillements).
- Vous souffrez de troubles digestifs, par exemple, une difficulté à avaler, une maladie de l'œsophage, un ulcère, une inflammation de la première partie de l'intestin grêle et une inflammation de la paroi de l'estomac.
- Vous présentez un risque d'ostéonécrose (lésion osseuse à la mâchoire). Consultez votre professionnel de la santé si vous devez subir une extraction dentaire. Votre professionnel de la santé peut vous demander de subir un examen dentaire avant de commencer à prendre TEVA-ALENDRONATE. Vous pouvez également être à risque de présenter des lésions osseuses à la mâchoire si vous :
 - êtes atteint d'un cancer;
 - avez ou avez eu des problèmes dentaires, ou une maladie des gencives ou des dents;
 - avez une mauvaise hygiène buccale ou portez des dentiers qui sont mal ajustés;
 - souffrez d'anémie (nombre de globules rouges anormalement bas);
 - avez une infection;
 - êtes atteint d'un trouble de la coagulation, c'est-à-dire que votre sang ne peut

- pas 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, c'est-à-dire des médicaments qui ralentissent la croissance des nouveaux vaisseaux sanguins et qui sont utilisés principalement pour traiter le cancer (p. ex. bevacizumab);
 - fumez ou avez déjà fumé;
 - consommez beaucoup d'alcool.
- Vous avez ou avez déjà eu un problème médical, y compris une maladie rénale connue.
 - Vous avez des allergies.

Autres mises en garde pertinentes :

Troubles gastro-intestinaux

Si vous prenez TEVA-ALENDRONATE de façon incorrecte, vous risquez d'avoir des irritations à l'œsophage.

Cessez de prendre TEVA-ALENDRONATE et consultez votre professionnel de la santé si vous éprouvez de la difficulté à avaler ou de la douleur lorsque vous avalez, 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 :

- Avalez chaque comprimé TEVA-ALENDRONATE avec un grand verre d'eau.
- Vous ne devez PAS couper, croquer, écraser ni sucer le comprimé.
- Vous ne devez PAS vous allonger pendant au moins 30 minutes et avant d'avoir pris votre premier repas de la journée.
- NE prenez PAS TEVA-ALENDRONATE au coucher ni avant le lever.

Problèmes musculosquelettiques

Les médicaments comme TEVA-ALENDRONATE peuvent causer de graves douleurs osseuses, articulaires ou musculaires. Ces symptômes peuvent être soulagés à l'arrêt du traitement. Un traitement à long terme par TEVA-ALENDRONATE peut causer des fractures de stress (traumatisme répétitif) ou des fractures à basse énergie (chutes depuis la position debout). Si vous avez une douleur nouvelle ou inhabituelle dans la hanche, la cuisse ou tout autre os, communiquez avec votre professionnel de la santé. 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 fournira les soins appropriés;
- interrompra votre traitement en fonction de votre état.

Problèmes aux yeux

Les médicaments comme TEVA-ALENDRONATE 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 mettre fin à votre traitement s'il constate des symptômes d'inflammation.

Atteinte de la structure osseuse de l'oreille

Le traitement par TEVA-ALENDRONATE peut endommager la structure osseuse de vos oreilles. Consultez votre professionnel de la santé si vous ressentez une douleur à l'oreille ou si un liquide s'en écoule pendant votre traitement par TEVA-ALENDRONATE.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

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

Changements au mode de vie

Consultez votre professionnel de la santé avant d'apporter des changements à votre mode de vie pendant votre traitement par TEVA-ALENDRONATE, par exemple en ce qui concerne votre régime alimentaire, votre utilisation de suppléments ou vos activités physiques, ou encore avant de cesser de fumer.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

Évitez d'effectuer des tâches qui pourraient nécessiter une attention particulière avant de savoir comment vous réagissez à TEVA-ALENDRONATE. Certains effets secondaires qui ont été rapportés avec TEVA-ALENDRONATE peuvent altérer votre capacité à conduire un véhicule ou à faire fonctionner une machine.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les produits qui suivent peuvent interagir avec TEVA-ALENDRONATE :

- Certains médicaments ainsi que les suppléments de calcium et les antiacides perturbent l'absorption de TEVA-ALENDRONATE s'ils sont pris en même temps que ce dernier. Par conséquent, attendez au moins une demi-heure après avoir pris TEVA-ALENDRONATE avant de prendre tout autre médicament par voie orale.
- L'administration intraveineuse de ranitidine.
- Les produits à base de plantes, les aliments et les boissons autres que l'eau ordinaire

peuvent avoir une fréquence sur votre capacité à absorber TEVA-ALENDRONATE. Attendez au moins une demi-heure après avoir pris TEVA-ALENDRONATE avant de consommer des produits à base de plantes, des aliments ou des boissons.

Comment prendre TEVA-ALENDRONATE?

- Prenez toujours TEVA-ALENDRONATE exactement comme votre professionnel de la santé vous a dit de le faire. Si vous avez des doutes à ce sujet, consultez votre professionnel de la santé.
- Il est important de continuer à prendre TEVA-ALENDRONATE pendant toute la période prescrite par le professionnel de la santé.
- Il est possible que votre professionnel de la santé vous demande de prendre du calcium et de la vitamine D pendant le traitement par TEVA-ALENDRONATE.

Dose habituelle :

Prenez un comprimé TEVA-ALENDRONATE une fois par semaine.

Suivez rigoureusement les directives suivantes :

1. Choisissez le jour de la semaine qui cadre le mieux avec votre horaire. Cela fait, prenez chaque semaine un comprimé TEVA-ALENDRONATE le jour que vous avez choisi.
2. Après le lever et avant de prendre tout aliment ou liquide, ou tout autre médicament, avalez votre comprimé TEVA-ALENDRONATE avec de l'eau ordinaire uniquement (200 à 250 mL). **Vous ne devez PAS couper, croquer, écraser ni sucer le comprimé.** Pour vous assurer que TEVA-ALENDRONATE est absorbé par votre corps, NE prenez **PAS** TEVA-ALENDRONATE avec :
 - de l'eau minérale;
 - du café ou du thé;
 - du jus.

Si l'eau que vous consommez habituellement est classée comme étant 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 le comprimé TEVA-ALENDRONATE, ne vous allongez pas – demeurez debout, assis, ou marchez, le dos droit, durant au moins 30 minutes et ne vous allongez pas avant d'avoir terminé votre premier repas de la journée.
4. NE PRENEZ PAS TEVA-ALENDRONATE au coucher ni avant le lever. Ces mesures permettent à TEVA-ALENDRONATE :

- d'atteindre l'estomac plus rapidement; et
- de diminuer le risque d'irritation de l'œsophage (le tube qui relie la bouche à l'estomac).

5. Après avoir pris TEVA-ALENDRONATE, attendez au moins 30 minutes avant de boire ou de prendre votre premier repas, ou tout autre médicament, y compris des antiacides, des suppléments de calcium ou des vitamines. TEVA-ALENDRONATE est efficace seulement si vous le prenez à jeun.

6. Si vous commencez à éprouver de la difficulté à avaler, des douleurs lorsque vous avalez ou des douleurs à la poitrine, ou si des brûlures d'estomac se manifestent ou s'aggravent, cessez immédiatement de prendre TEVA-ALENDRONATE et communiquez avec votre professionnel de la santé.

SURDOSAGE :

Si vous prenez une trop grande quantité de TEVA-ALENDRONATE, 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, ou une personne dont vous vous prenez soin, avez pris une trop grande quantité de TEVA-ALENDRONATE, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose de TEVA-ALENDRONATE, prenez-la le lendemain matin de votre oubli. Ne prenez PAS 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 TEVA-ALENDRONATE?

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-ALENDRONATE. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Troubles digestifs
 - reflux d'acide
 - ballonnements
 - constipation
 - diarrhée

- flatulences excessives
- nausées
- maux d'estomac
- vomissements
- Étourdissements, vertiges (sensation de rotation) ou altération du goût
- Symptômes transitoires ressemblant à ceux de la grippe (accompagnés de fièvre dans de rares cas) et/ou sensation de malaise général
- Enflure aux articulations ou enflure des mains ou des jambes
- Manque ou perte de force
- Ulcères buccaux, lesquels ont été observés chez des patients qui avaient croqué les comprimés ou les avaient laissés se dissoudre dans la bouche
- Crampes ou douleurs musculaires
- Problèmes cutanés
 - éruption cutanée qui peut être aggravée par la lumière du soleil
 - perte de cheveux
 - démangeaisons

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Réactions allergiques telles que : - urticaire - enflure du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge - difficulté à respirer ou à avaler			√
Douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires graves		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Douleur inhabituelle ou nouvelle dans la hanche ou la cuisse		√	
Inflammation ou ulcères à l'œsophage causant : - douleurs à la poitrine - brûlures d'estomac difficulté à avaler ou douleur lorsque vous avalez			√
Inflammation à l'estomac, ulcères d'estomac ou tout autre ulcère gastroduodéal, parfois associés à la présence de selles noirâtres ou contenant du sang			√
Problèmes de mâchoire associés à un retard de guérison ou à une infection, souvent à la suite d'une extraction dentaire			√
Inflammation oculaire associée aux symptômes suivants : douleur oculaire, rougeur oculaire, sensibilité à la lumière, diminution de la vue			√
Syndrome de Stevens-Johnson et épidermolyse bulleuse toxique (réactions cutanées graves) : rougeurs, formation de cloques ou desquamation sur de grandes étendues de peau			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Faible taux de calcium dans le sang (hypocalcémie) : - engourdissements ou picotements autour de la bouche ou dans les mains ou les pieds - spasmes musculaires au niveau du visage, des mains ou des pieds			√
RARE			
Mal d'oreille persistant		√	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Douleur nouvelle ou inhabituelle dans un os autre que celui de la cuisse		√	

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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.

Conservation :

Conservez les flacons et les plaquettes alvéolées de TEVA-ALENDRONATE entre 15 °C et 30 °C.

Ne prenez pas ce médicament après le mois et l'année indiqués à la suite de l'inscription EXP sur l'emballage.

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

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-ALENDRONATE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en faisant parvenir un courriel à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée.

Dernière révision : 10 avril 2024