

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

**PrSandoz Alendronate**

Comprimés d'alendronate sodique

Comprimés, 70 mg, Voie Orale

Norme du Fabricant

Régulateur du métabolisme osseux

Sandoz Canada Inc.  
110 rue de Lauzon  
Boucherville, Québec, Canada  
J4B 1E6

Date d'approbation initiale :  
11 janvier, 2007

Date de révision :  
1 août 2024

Numéro de contrôle de la présentation: 284235

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

[7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)

08/2024

### TABLEAU DES MATIÈRES

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

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration.....	5
4.5 Dose oubliée.....	6
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>6</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>6</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>7</b>
7.1 Populations particulières.....	11
7.1.1 Femmes enceintes .....	11
7.1.2 Allaitement.....	11
7.1.3 Enfants .....	11
7.1.4 Personnes Agees .....	11
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>12</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	12
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques .....	12
8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques.....	16
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	16

8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché.....	16
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>18</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	18
9.3	Interactions médicament-comportement .....	18
9.4	Interactions médicament-médicament .....	18
9.5	Interactions médicament-aliment .....	20
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	20
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	20
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>20</b>
10.1	Mode d'action .....	20
10.2	Pharmacodynamie.....	20
10.3	Pharmacocinétique .....	22
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>24</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>25</b>
<b>12</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>25</b>
<b>13</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>26</b>
13.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	26
	Traitement de l'ostéoporose postménopausique .....	26
13.2	Études de biodisponibilité comparatives.....	38
<b>15</b>	<b>Microbiology .....</b>	<b>38</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>38</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....</b>	<b>40</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>	<b>41</b>

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

### 1 INDICATIONS

Sandoz Alendronate (d'alendronate sodique) est indiqué pour:

- Le traitement de l'ostéoporose postménopausique.
  - Dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique, Sandoz Alendronate accroît la masse osseuse et prévient les fractures, notamment à la hanche et à la colonne vertébrale (fractures-tassements).
- Le traitement de l'ostéoporose chez l'homme
  - Dans le traitement de l'ostéoporose chez l'homme, Sandoz Alendronate accroît la masse osseuse et réduit la fréquence des fractures

**Limites d'utilisation importantes:** La durée optimale du traitement n'a pas été déterminée. Il faut réévaluer périodiquement la nécessité de poursuivre le traitement (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

#### 1.1 Enfants

Pédiatrie (< 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

Gériatrie (≥ 65 ans): Dans les études cliniques, on n'a observé aucune différence liée à l'âge quant à l'efficacité et l'innocuité d'alendronate monosodique (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

Sandoz 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 des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- Anomalies de l'œsophage, en retardant la vidange (sténose ou achalasie).
- Incapacité de se tenir debout ou assis, le dos droit, au moins 30 minutes.
- Hypocalcémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Insuffisance rénale : clairance de la créatinine < 0,58 ml/s ou < 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 des bisphosphonates n'a pas été déterminée. On doit réévaluer périodiquement chez chaque patient la nécessité de poursuivre le traitement en fonction des bienfaits et des risques potentiels de Sandoz Alendronate.
- Bien que l'on n'ait mené aucune étude dans le but d'évaluer précisément les effets résultant du remplacement d'un autre traitement médicamenteux contre l'ostéoporose par Sandoz Alendronate, aucun effet néfaste connu ou théorique n'a été souligné chez les patients ayant reçu d'autres médicaments contre l'ostéoporose.

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

- **Traitement de l'ostéoporose postménopausique et de l'ostéoporose chez l'homme**  
La posologie recommandée est d'un comprimé de 70 mg, une fois par semaine.

#### Ajustement posologique

**Personne âgées (≥ 65 ans):** Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients âgés (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 atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine comprise entre 0,58 et 1 mL/s [35 et 60 mL/min]). Sandoz Alendronate est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 0,58 mL/s [ $< 35$  mL/min]) [voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)].

### 4.4 Administration

Sandoz Alendronate doit être pris au moins une demi-heure avant la première prise d'aliments, de boissons ou de médicaments de la journée, uniquement avec de l'eau plate. Les boissons autres que l'eau plate (même l'eau gazeuse), les aliments et certains médicaments peuvent diminuer l'absorption de Sandoz Alendronate (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Le fait d'attendre moins d'une demi-heure réduira l'efficacité de Sandoz Alendronate, en diminuant son absorption.

Il faut prendre Sandoz Alendronate au lever seulement. Pour faciliter le passage du médicament jusqu'à l'estomac, afin de réduire le risque d'irritation oesophagienne, il faut

avaler le comprimé de Sandoz Alendronate avec un grand verre d'eau (200-250 ml). Les patients ne doivent pas s'allonger avant 30 minutes, ni avant d'avoir pris leur premier repas de la journée. Ils ne doivent pas prendre Sandoz Alendronate au coucher, ni avant le lever. Les patients doivent savoir que le risque de troubles oesophagiens augmente à défaut de suivre ces recommandations (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

#### 4.5 Dose oubliée

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

### 5 SURDOSAGE

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

La dialyse est inutile.

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

### 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
orale	Comprimés / 70 mg  Chaque comprimé contient 91,37 mg de sel monosodique d'alendronate trihydraté, ce qui équivaut respectivement à 70 mg d'acide libre.	cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose anhydre et stéarate de magnésium.

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

Les comprimés de Sandoz Alendronate ne contiennent pas de gluten.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Pour faciliter le passage du médicament jusqu'à l'estomac, afin de réduire le risque d'irritation oesophagienne, les patients doivent être avisés d'avaler le comprimé de Sandoz Alendronate (alendronate monosodique) avec un grand verre d'eau. Il faut les aviser de ne pas s'allonger avant 30 minutes, ni avant d'avoir pris leur premier repas de la journée. Les patients ne doivent ni croquer ne sucer les comprimés, car ils risqueraient une ulcération oropharyngée. Il faut aviser spécifiquement les patients de ne pas prendre Sandoz Alendronate au coucher, ni avant le lever. Les patients doivent savoir que le risque de troubles oesophagiens augmente à défaut de suivre ces recommandations. Ils doivent être avisés de cesser immédiatement de prendre Sandoz Alendronate et de contacter leur médecin à l'apparition de tout symptôme œsophagien (p. ex. : difficulté à avaler ou déglutition douloureuse, douleurs rétrosternales, apparition ou aggravation de brûlures d'estomac) (voir [4.4 Administration](#)).

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

### Endocrinologie et métabolisme

Toute hypocalcémie doit être corrigée avant de prescrire Sandoz Alendronate (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). On doit également traiter tout autre trouble affectant le métabolisme des minéraux (p. ex.: carence en vitamine D). Il importe, en pareil contexte, de surveiller la calcémie et tout symptôme d'hypocalcémie durant le traitement par Sandoz Alendronate. On a rapporté de rares cas d'hypocalcémie symptomatique, avec ou sans facteurs prédisposants connus. Il faut aviser les patients de signaler à leur médecin tout symptôme d'hypocalcémie (p. ex. : paresthésie et spasmes musculaires. En cas d'hypocalcémie, apparaissant sous alendronate monosodique, il faudra évaluer soigneusement le patient, à la recherche de facteurs prédisposants.

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

Il importe d'assurer un apport suffisant en calcium et en vitamine D, particulièrement en présence de corticothérapie.

### Gastrointestinale

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

On a rapporté, sous alendronate monosodique, des réactions indésirables à l'œsophage (œsophagite, érosions et ulcères œsophagiens) suivies, dans de rares cas, de sténose ou de perforation de l'œsophage. Certains cas graves ont nécessité hospitalisation. Les médecins doivent donc surveiller de près l'apparition de tout signe ou symptôme évoquant une réaction indésirable à l'œsophage, et aviser les patients de cesser de prendre Sandoz Alendronate et de consulter un médecin en cas de dysphagie, d'odynophagie ou de douleurs rétrosternales, ou si des brûlures d'estomac apparaissent ou s'aggravent. (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

Le risque de réaction indésirable grave à l'œsophage semble augmenter si le patient s'allonge après avoir pris l'alendronate monosodique et/ou prend le médicament avec trop peu d'eau et/ou continue à prendre Sandoz Alendronate malgré l'apparition de symptômes évoquant une irritation œsophagienne. Il est donc très important de donner tous les renseignements posologiques nécessaires au patient et de s'assurer qu'il les a bien compris (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

À cause du potentiel irritant d'alendronate monosodique sur la muqueuse du tube digestif supérieur et de l'aggravation possible de maladies sous-jacentes, on doit user de prudence avec ce médicament en présence de troubles évolutifs du tube digestif supérieur : dysphagie, troubles œsophagiens (dont œsophage de Barrett), gastrite, duodénite ou ulcères.

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

### **Musculo-squelettique**

*Fractures atypiques* : Des fractures sous-trochantériennes, de l'extrémité supérieure de la diaphyse fémorale et d'autres os liées à des traumatismes de faible énergie ont été rapportées chez certains patients qui prenaient de l'alendronate depuis une longue période de temps (dans la plupart des cas, les fractures sont survenues 18 mois à 10 ans après l'instauration du traitement). Dans certains cas, il s'agissait de fractures de fatigue (dont certaines ont été signalées comme des fractures par insuffisance) qui sont survenues en l'absence de traumatisme apparent ou qui ont été causées par une force externe légère. Chez certains patients, une douleur prodromique, souvent associée à des signes radiologiques évoquant une fracture de fatigue, était présente dans la région atteinte durant les semaines ou les mois précédant la fracture complète. Dans environ le tiers des cas de fractures du fémur signalés, les fractures étaient bilatérales; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients ayant subi une fracture de la fatigue de la diaphyse fémorale. Une mauvaise guérison de ces fractures a également été signalées. Les patients chez qui l'on soupçonne une fracture de fatigue devraient faire l'objet d'une évaluation qui inclura la recherche des causes et des facteurs de risque de fractures de fatigue (p. ex., carence en vitamine D, malabsorption,

glucocorticothérapie, arthrite ou fracture d'un membre inférieur, antécédents de fracture de fatigue, exercices intensifs ou accrus, diabète, consommation excessive d'alcool) et recevoir les soins orthopédiques appropriés. Il convient d'envisager l'arrêt du traitement au moyen de l'alendronate chez les patients victimes de fractures de fatigue, après une évaluation individuelle des bienfaits et des risques escomptés (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

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

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

### **Ostéonécrose**

On a rapporté des cas d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) chez des patients recevant des traitements comportant des bisphosphonates. La plupart des cas rapportés étaient survenus après extraction dentaire, associée à un retard de guérison, chez certains patients cancéreux sous bisphosphonates par voie intraveineuse. Un grand nombre de ces patients étaient également sous chimiothérapie et à corticothérapie. Toutefois, certains cas ont été signalés chez des patients sous bisphosphonates par voie orale pour traiter une ostéoporose postménopausique ou d'autres maladies. La plupart des cas rapportés étaient associés à des interventions dentaires comme l'extraction d'une dent, et de nombreux patients présentaient des signes d'infection locale, y compris d'ostéomyélite (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

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

Le traitement de l'ostéonécrose de la mâchoire comprend une antibiothérapie appropriée accompagnée ou non de chirurgie buccale; il faut également envisager de cesser le traitement par bisphosphonates, en fonction des avantages et des risques pour le patient. La chirurgie

dentaire peut exacerber la maladie. On ignore si de mettre fin au traitement par biphosphonates réduit le risque d'ONM chez les patients nécessitant une intervention dentaire (p. ex. : extraction dentaire, mise en place d'implants dentaires).

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

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

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

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

### **Ophthalmologique**

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

### **Rénal**

ACH-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 : Potentiel des femmes et des hommes**

#### **Fertilité**

L'effet d'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**

Sandoz Alendronate ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes. L'alendronate monosodique n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes.

### **7.1.2 Allaitement**

Sandoz Alendronate ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. On ignore si l'alendronate monosodique 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 d'efficacité et d'innocuité d'alendronate monosodique en fonction de l'âge (Voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables reliés au médicament les plus fréquents comprennent les affections gastro-intestinales (douleur abdominale, dyspepsie, constipation, diarrhée, flatulences, ulcère oesophagien, dysphagie, régurgitation acide, mélaena, nausées et distension abdominale), les douleurs musculo-squelettiques (os, muscles ou articulations) et les céphalées.

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

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

### 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

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

#### Traitement de l'ostéoporose

##### Femmes ménopausées :

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

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

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

	<b>alendronate sodique 10 mg/jour n = 196 (%)</b>	<b>Placebo n = 397 (%)</b>
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Douleur abdominale	6,6	4,8
Nausées	3,6	4,0
Dyspepsie	3,6	3,5
Constipation	3,1	1,8
Diarrhée	3,1	1,8
Flatulences	2,6	0,5
Régurgitation acide	2,0	4,3
Ulcère œsophagien	1,5	0,0
Vomissements	1,0	1,5
Dysphagie	1,0	0,0
Distension abdominale	1,0	0,8
Gastrite	0,5	1,3
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Douleurs musculo-squelettiques (os, muscles ou articulations)	4,1	2,5
Crampes musculaires	0,0	1,0
<b>Affections du système nerveux/ affections psychiatriques</b>		
Céphalées	2,6	1,5
Étourdissements	0,0	1,0
<b>Affections oculaires et affections de l’oreille et du labyrinthe</b>	0,5	1,0

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

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

s'est rétablie.

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

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

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

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

	<b>Alendronate 70 mg 1 fois/semaine n = 519 (%)</b>	<b>Sandoz Alendronate 10 mg/jour n = 370 (%)</b>
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Douleur abdominale	3,7	3,0
Dyspepsie	2,7	2,2
Régurgitation acide	1,9	2,4
Nausées	1,9	2,4
Distension abdominale	1,0	1,4
Constipation	0,8	1,6
Flatulences	0,4	1,6
Gastrite	0,2	1,1

	<b>Alendronate 70 mg 1 fois/semaine n = 519 (%)</b>	<b>Sandoz Alendronate 10 mg/jour n = 370 (%)</b>
Ulcère gastrique	0,0	1,1
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Douleurs musculo- (os, muscles ou articulations)	2,9	3,2
Crampes musculaires	0,2	1,1

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

### Hommes

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

### Autres études chez l'homme et la femme

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

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

### Prise concomitante d'hormonothérapie de remplacement

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

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

**Peau** : éruption cutanée et érythème.

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

#### Conclusions de l'essai clinique

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

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

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

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

Les effets indésirables suivantes ont été rapportées après la commercialisation de l'alendronate monosodique:

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

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

**Affections gastro-intestinales** : Œsophagite, érosions et ulcères œsophagiens, sténose ou de perforation de l'œsophage et ulcération oropharyngée. Ulcère gastrique ou duodéal, parfois graves et pouvant entraîner des complications (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

**Affections musculo-squelettiques**: Douleurs osseuses, articulaires ou musculaires, parfois graves ou invalidantes; oedème articulaire, fractures de la diaphyse fémorale liées à des traumatismes légers (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

**Affection du système nerveux :** Étourdissements, vertiges, dysgueusie.

**Affection de la peau et du tissu sous-cutané :** Éruption cutanée (parfois par photosensibilité), prurit, alopecie; rares réactions cutanées graves dont syndrome de Stevens-Johnson et épidermolyse bulleuse toxique.

**Affections oculaires et affections de l'oreille et du labyrinthe :** Uvéite, de sclérite et d'épisclérite; ostéonécrose du conduit auditif externe (cholestéatome).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

### 9.3 Interactions médicament-comportement

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

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 6 – Interactions avec l'alendronate monosodique

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

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

Légende : EC = essai clinique

Lors d'études auant porté sur le traitement de l'ostéoporose chez l'homme et sur le traitement et la prévention de l'ostéoporose postménopausique et de l'ostéoporose cortisonique, l'alendronate sodique a été administré conjointement avec de nombreux médicaments couramment prescrit sans que l'on ait observé d'interactions médicamenteuses défavorables.

Aucune étude spécifique d'interaction médicamenteuse n'a été effectuée. Toutefois, alendronate monosodique a été utilisé avec de nombreux médicaments courants dans des études sur l'ostéoporose chez l'homme, sur l'ostéoporose postménopausique et sur l'ostéoporose induite par les corticoïdes, sans que l'on observe d'interactions médicamenteuses nuisibles.

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

Sandoz Alendronate peut être administré avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Dans une étude clinique contrôlée de 3 ans (n = 2 027) où la plupart des patientes prenaient un AINS, la fréquence des réactions indésirables du tube digestif supérieure, sous alendronate à 5 ou 10 mg/jour, était semblable à celle observée sous placebo.

Toutefois, les AINS produisant de l'irritation gastro-intestinale, on doit user de prudence avec ces médicaments lors de traitement concomitant avec Sandoz Alendronate.

## 9.5 Interactions médicament-aliment

Aliments et boissons autres que l'eau plate peuvent réduire de beaucoup l'absorption et l'efficacité de Sandoz Alendronate. Ce dernier, doit être pris au moins une demi-heure avant la première prise d'aliments, de boissons ou de médicaments de la journée, uniquement avec de l'eau plate (voir [4 POSOLOGIE AND ADMINISTRATION, Administration](#)).

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les plantes médicinales peuvent nuire à l'absorption de Sandoz Alendronate. Ce dernier, doit être pris au moins 30 minutes avant tout extrait de plante médicinale. (see [4 POSOLOGIE AND ADMINISTRATION, Administration](#)).

## 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

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

## 10.2 Pharmacodynamie

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

### Ostéoporose ostménopausique

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

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

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

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

### **Ostéoporose chez l'homme**

La prévalence de l'ostéoporose est moindre chez l'homme que chez la femme

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

### 10.3 Pharmacocinétique

#### Résumé des paramètres pharmacocinétiques d'alendronate monosodique dans une population normale

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

#### Absorption :

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

Une étude portant sur l'effet de l'horaire des repas sur la biodisponibilité de l'alendronate a été menée auprès de 49 femmes ménopausées. La biodisponibilité de l'alendronate diminuait d'environ 40 % lorsqu'une dose de 10 mg était prise 0,5 heure ou 1 heure avant un

déjeuner standardisé, par rapport à la prise 2 heures avant de manger. Lors d'études sur l'alendronate dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose, le médicament était efficace lorsque pris au moins 30 minutes avant le déjeuner.

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

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

### **Distribution :**

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

### **Metabolisme :**

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

### **Elimination :**

Après dose I.V. unique d'alendronate marqué au C<sup>14</sup>, environ 50 % de la radioactivité était excrétée dans l'urine en 72 heures et on retrouvait au plus une quantité minime de radioactivité dans les fèces. Après dose I.V. unique de 10 mg, la clairance rénale de l'alendronate atteignait 71 ml/min, la clairance générale ne dépassait pas 200 ml/min, et la concentration plasmatique baissait de plus de 95 % en 6 heures. On estime la demi-vie terminale chez l'humain à plus de 10 ans, résultat probable d'une lente libération d'alendronate à partir du squelette. Par conséquent, on estime qu'après 10 ans sous alendronate à 10 mg/jour par voie orale, la quantité d'alendronate libérée chaque jour du squelette correspondrait à environ 25 % de la quantité absorbée à partir du tube digestif.

### **Populations et états pathologiques particuliers**

- **Enfants:** La biodisponibilité orale de l'alendronate monosodique chez l'enfant (4-16 ans) atteint d'ostéogenèse imparfaite est semblable à celle observée chez l'adulte; toutefois, Sandoz Alendronate n'est pas indiqué chez l'enfant (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants](#)).
- **Personne âgées:** La biodisponibilité et l'élimination (excrétion urinaire) en gériatrie (≥65 ans) est semblable à celle observée chez l'adulte jeune. Aucun ajustement

posologique n'est requis (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

- **Sexe:** La biodisponibilité d'une dose I.V. et la proportion de la dose excrétée dans l'urine sont similaires chez les deux sexes.
- **Race:** Les différences de pharmacocinétique liées à l'origine raciale n'ont pas été étudiées.
- **Insuffisance hépatique :** Les données montrant que l'alendronate ne subit pas de biotransformation et n'est pas excrété dans la bile, aucune étude n'a été menée en présence d'insuffisance hépatique. Aucun ajustement posologique n'est requis.
- **Insuffisance rénale :** Les études précliniques montrent que, chez le rat en insuffisance rénale, la quantité de médicament retrouvée dans le plasma, les reins, la rate et les tibias augmente. Chez des témoins sains, le médicament non absorbé par le tissu osseux est rapidement excrété dans l'urine. Aucun signe de saturation du captage osseux du médicament n'était observé après 3 semaines de traitement où une dose totale de 35 mg/kg I.V. avait été administrée à de jeunes rats mâles. Aucune donnée clinique n'est disponible, mais il est probable que chez l'animal, l'élimination de l'alendronate par le rein diminue dans l'insuffisance rénale. Par conséquent, on doit s'attendre à une accumulation plus importante d'alendronate dans l'os en présence d'insuffisance rénale. Aucun ajustement posologique n'est requis dans l'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine entre 0,58 et 1 ml/s [35 et 60 ml/min]). Sandoz Alendronate est contreindiqué en présence d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 0,58 ml/s [ $< 35$  ml/min]), par suite du manque d'expérience dans ce contexte. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Ranger à température ambiante 15 °C à 30 °C

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

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 12 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

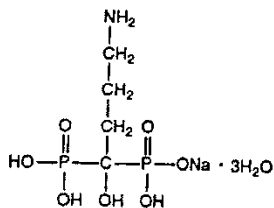
#### Substance pharmaceutique

Dénomination internationale : alendronate sodique trihydrate

Noms chimiques : Sandoz Alendronate renferme de l'alendronate sodique trihydrate dont le nom chimique est : sel monosodique trihydraté de l'acide (4-amino-1-hydroxybutylidène) bisphosphonique.

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

Structure moléculaire :



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

## 13 ESSAIS CLINIQUES

### 13.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

#### Traitement de l'ostéoporose postménopausique

**Tableau 6 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques (traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausique)**

N° de l'étud	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
PN035	Étude de multicentrique, contrôlée par placebo, à répartition 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 multicentrique, contrôlée par placebo, à répartition 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 double insu, parallèle	PBO FOS 10 mg FOS 20 mg CTs ORALE 2 ans	286	48 à 76	Femmes
PN118	Étude multicentrique à répartition et à double insu	FOS 10 mg FOS 35 mg (2 fois par semaine) FOS 70 mg (1 fois par semaine) ORALE 1 an	1 258	42 à 95	Femmes

N° de l'étud	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
PN026	Étude multicentrique à répartition aléatoire et à 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 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	PBO FOS 10 mg 3 ans	2 027	55 à 81	Femmes
FIT 2	Étude à répartition aléatoire, contrôlée par	PBO FOS 10 mg 4 ans	4 432	55 à 80	Femmes
PN072	Étude multicentrique, contrôlée par	FOS 10 mg + œstrogènes conjugués (0,625 mg) OU œstrogènes conjugués (0,625 mg)	425	42 à 82	Femmes

	et à double insu	PBO OU FOS 10 mg ORALE 2 ans			
PN097	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, par placebo, menée en mode parallèle	FOS 10 mg/jour + HTS (œstrogène + progestatif) 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 20 mg pendant 2 ans suivi de 5 mg pendant 1 an; FOS 20/PBO, FOS 40/PBO = alendronate 20 ou 40 mg pendant 1 an suivi du placebo pendant 1 an; FOS 40/2,5 = alendronate 40 mg pendant 3 mois suivi de 2,5 mg pendant 21 mois; PBO = placebo

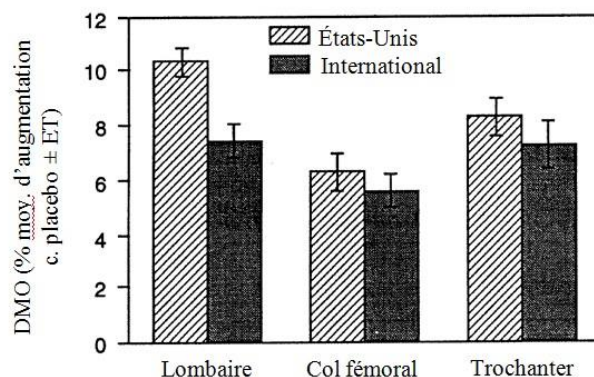
\* Après 2 ans de traitement, les patientes ont été suivies pendant une année supplémentaire sans traitement.

#### **Effets sur la densité minérale osseuse**

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

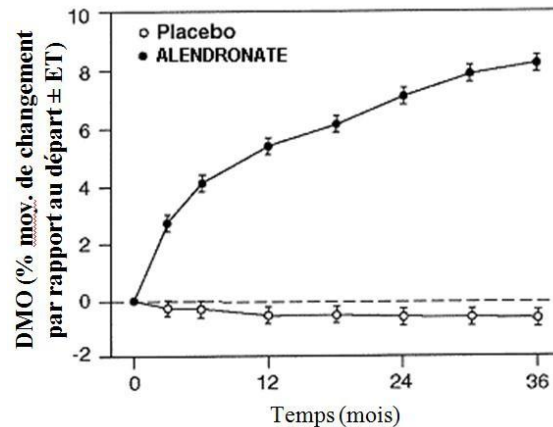
## Études sur le traitement de l'ostéoporose postménopausique Augmentation de la DMO alendronate monosodique

10 mg/jour après 3 ans



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

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



Dans une autre étude, l'alendronate monosodique à 10 mg/jour durant 2 ans provoquait une augmentation hautement significative de la DMO du rachis, du col fémoral, du trochanter et du squelette entier, par rapport à celles observées sous placebo ou sous calcitonine de saumon en vaporisation nasale à 100 UI/jour.

L'équivalence thérapeutique de l'alendronate monosodique à 70 mg, une fois par semaine (n = 519) et de l'alendronate monosodique à 10 mg/jour (n = 370) a été démontrée dans une étude multicentrique à double insu d'un an, sur l'ostéoporose postménopausique. L'augmentation moyenne de la DMO lombaire après un an, par rapport au départ, atteignait 5,1 % (IC à 95 % : 4,8 % à 5,4 %) sous l'alendronate monosodique à 70 mg une fois par semaine et 5,4 % (IC à 95 % : 5,0 % à 5,8 %) sous l'alendronate monosodique à 10 mg/jour. Les deux groupes traités étaient également similaires quant à l'augmentation de la DMO mesurée aux autres sites du squelette. Dans les essais cliniques sur l'alendronate monosodique, les changements de DMO de cet ordre étaient associés à une baisse de fréquence des fractures (voir plus loin).

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

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

### Effets sur la fréquence des fractures

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

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

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

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

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

**Tableau 7 – Effets de l'alendronate sodique sur la fréquence des fractures**  
**Volet de trois ans de l'étude FIT (patientes présentant une fracture vertébrale au départ)**

Patientes ayant présenté:	% de patientes		Réduction (%) de la fréquence des fractures
	Alendronate sodique (n = 1 022)	Placebo (n = 1 005)	
<b>Fractures vertébrales (décelées à la radiographie)<sup>†</sup></b>			
$\geq 1$ nouvelle fracture vertébrale	7,9	15,0	47***
$\geq 2$ nouvelles fractures vertébrales	0,5	4,9	90***
<b>Fractures douloureuses (manifestes)</b>			

≥ 1 fracture vertébrale	2,3	5,0	54**
douloureuse	13,8	18,1	26**
Toute fracture douloureuse	1,1	2,2	51*
Fracture de la hanche	2,2	4,1	48*

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

\* p < 0,05

\*\* p < 0,01

\*\*\* p < 0,001

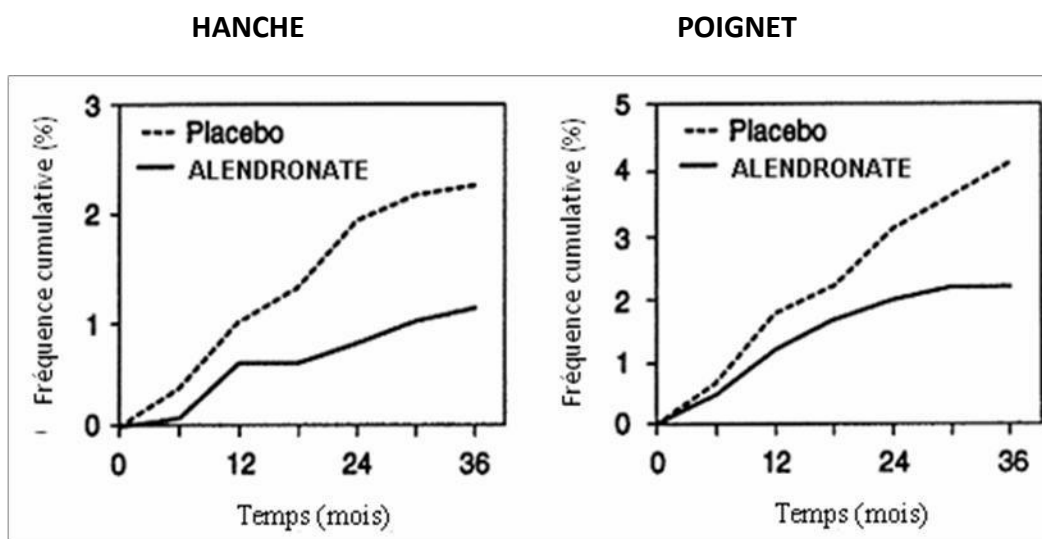
De plus, chez les patientes présentant au départ une fracture vertébrale, l'alendronate monosodique réduisait significativement la fréquence des hospitalisations (25,0 % vs 30,7 %).

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

### Fréquence cumulative des fractures de la hanche et du poignet

FIT: étude de trois ans

(Fracture vertébrale au départ)



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

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

**Tableau 8 – Effets de l'alendronate sodique sur la fréquence des fractures chez des patientes atteintes d'ostéoporose<sup>†</sup>**

**Volet de quatre ans de l'étude FIT (patientes ne présentant pas de fracture vertébrale au départ)**

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

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

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

<sup>†††</sup> Non significatif

\*\* p = 0,01

\*\*\* p < 0,001

Pour l'ensemble des patientes (y compris les patientes sans ostéoporose), la réduction de fréquence des fractures était de : ≥ 1 fracture douloureuse, 14 % (p = 0,072); ≥1 fracture vertébrale, 44 % (p = 0,001); ≥1 fracture vertébrale douloureuse, 34 % (p = 0,178), et fracture de la hanche, 21 % (p = 0,44). La fréquence des fractures du poignet chez toutes les patientes a été de 3,7 % avec l'alendronate monosodique et de 3,2 % avec le placebo (différence non

significative).

### FIT : données regroupées des deux études

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

**Tableau 9 – Effets de l'alendronate sodique sur la fréquence des fractures**

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

	Réduction (%) de la fréquence des fractures alendronate sodique vs placebo	
Patientes ayant présenté:	Patientes atteintes d'ostéoporose <sup>†</sup> (n = 5 093)	Toutes les patientes (n= 6 459)
<b>Fractures vertébrales (décelées à la radiographie)<sup>††</sup></b>		
≥ 1 fracture vertébrale	48***	46***
≥ 2 fractures vertébrales	88***	84***
<b>Fractures douloureuses (manifestes)</b>		
Toute fracture douloureuse	24***	18**
Fracture vertébrale douloureuse	50***	47***
Fracture de la hanche	40*	36 <sup>††</sup>
Fracture du poignet (avant-bras) <sup>†††</sup>	18 <sup>†</sup>	6 <sup>†</sup>

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

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

<sup>†††</sup> Une réduction significative de la fréquence des fractures du poignet a été observée

dans l'étude de trois ans (patientes présentant au départ une fracture vertébrale), mais pas dans l'étude de quatre ans (patientes n'ayant pas de fracture vertébrale au départ).

- ‡ Non significatif
- ‡‡  $p = 0,059$
- \*  $p \geq 0,05$
- \*\*  $p \geq 0,01$
- \*\*\*  $p \geq 0,001$

### Concordance des résultats sur la fréquence des fractures

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

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

### Histologie de l'os

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

### Hommes

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

Une étude multicentrique à double insu de deux ans, contrôlée par placebo, sur l'alendronate monosodique à 10 mg/jour a été menée auprès de 241 hommes de 31 à 87 ans (moyenne : 63 ans). Après deux ans, la hausse moyenne de DMO observée sous alendronate monosodique à 10 mg/jour, par rapport au placebo, était de 5,3 % à la colonne lombaire, de 2,6 % au col fémoral, de 3,1 % au trochanter et de 1,6 % pour l'ensemble du squelette (tous  $p \leq 0,001$ ). Comme dans les études plus vastes sur l'ostéoporose postménopausique, l'alendronate monosodique à 10 mg/jour réduisait, chez ces hommes, la fréquence des nouvelles fractures vertébrales (évaluées par radiographie quantitative), par rapport au placebo (0,8 % et 7,1 %,

respectivement;  $p = 0,017$ ), ainsi que l'ampleur de la baisse de taille (-0,6 et -2,4 mm, respectivement;  $p = 0,022$ ).

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

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

### Traitement de l'ostéoporose chez Hommes

**Tableau 10 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques**

N° de l'étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	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
PN165	Étude multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo	PBO FOS 70 mg (1 fois par semaine) ORALE 1 an	167	38 à 91	Hommes

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

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

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

#### **Administration concomitante d'hormonothérapie de remplacement**

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

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

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

## 13.2 Études de biodisponibilité comparatives

<b>Acid Alendronique</b> <b>(1 x 70 mg comprimés)</b> <b>À partir de données mesurées non corrigé pour la</b> <b>puissance</b> <b>Moyenne Géométrique</b> <b>Moyenne Arithmétique (CV%)</b> <b>(n = 102 observations)</b>				
Paramètre	Test <sup>**</sup>	Reference <sup>+</sup>	% Rapport de moyennes géométriques des moindres carrés <sup>#</sup>	Intervalle de confiance à 90 % <sup>#</sup>
AUC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	100.941 127.421 (70.9%)	94.242 122.633 (77.7%)	107.1	96.35-119.12%
AUC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	107.056 135.221 (71.0%)	100.012 130.502 (77.6%) <sup>@</sup>	106.6	95.96-118.45%
C <sub>max</sub> (ng/mL)	34.168 43.706 (80.7%)	32.450 41.872 (82.0%)	105.4	94.60-117.50%
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1.250 (0.250 – 2.500)	1.000 (0.250 – 2.500)		
T <sub>½</sub> <sup>€</sup> (h)	6.006 (46.1%)	5.791 (57.5%) <sup>@</sup>		

\* Sandoz Alendronate comprimés 70 mg (Sandoz Canada Inc.)

+ Fosamax<sup>®</sup> Tablets 70 mg (Merck Frosst Canada Ltd., Canada)

& Exprimé comme la médiane (moyenne) seulement

§ Exprimé comme la moyenne arithmétique (CV%) seulement

# n = 101 observations

## 15 MICROBIOLOGY

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicité à court terme

La DL<sub>50</sub> orale de l'alendronate, mesurée chez des rats et des souris femelles, était de 552 mg/kg (3256 mg/m<sup>2</sup>) et de 966 mg/kg (2898 mg/m<sup>2</sup>), respectivement (équivalent de doses orales de 27 600 et de 48 300 mg chez l'humain de 50 kg). Chez les mâles, la DL<sub>50</sub> était légèrement plus élevée, soit 626 mg/kg et 1280 mg/kg, respectivement. On n'observait aucun décès chez des chiens à doses orales ≤ 200 mg/kg (4000 mg/m<sup>2</sup>) (équivalent d'une dose orale de 10 000 mg chez l'humain de 50 kg).

### **Toxicité à long terme**

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

### **Cancérogenèse**

On n'observait aucune évidence de cancérogenèse dans une étude de 105 semaines sur des rats ayant reçu par voie orale des doses ≤ 3,75 mg/kg/jour et dans une autre étude de 92 semaines sur des souris ayant reçu par voie orale des doses ≤ 10 mg/kg/jour.

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

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

### **Mutagenèse**

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

### **Reproduction**

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

### **Développement**

Durant les études de toxicité développementale, aucun effet défavorable n'a été mis en évidence jusqu'à 25 mg/kg/jour chez le rat et jusqu'à 35 mg/kg/jour chez le lapin.

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

1. PrFOSAMAX® (tablet, 70mg), submission control 273860, Product Monograph, Organon Canada Inc. (AUG 03,2023)
2. ACH-Alendronate (Tablets, 5mg, 10 mg and 70 mg), submission control 279838, Product Monograph, Accord Healthcare Inc. (FEB 06, 2024)

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

**Pr Sandoz Alendronate**  
**comprimés d'alendronate sodique**  
**Dose de 70 mg une fois par semaine**

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

#### **Pour quoi Sandoz Alendronate est-il utilisé?**

Sandoz Alendronate est utilisé chez l'adulte pour traiter l'ostéoporose chez l'homme, et chez les femmes après la ménopause. L'ostéoporose consiste en un amincissement et un affaiblissement des os. Sandoz Alendronate aide à reconstruire le tissu osseux et à rendre les os moins susceptibles aux fractures.

Sandoz Alendronate ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans.

#### **Comment Sandoz Alendronate agit-il?**

Sandoz Alendronate renferme un ingrédient médicinal appelé alendronate monosodique. L'alendronate monosodique appartient à la classe des biphosphonates, qui sont des médicaments non hormonaux. Les biphosphonates 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 dans Sandoz Alendronate?**

Ingrédient médicinal : alendronate sodique.

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

#### **Sandoz Alendronate est disponible sous la forme posologique suivante :**

Comprimé à 70 mg.

#### **Ne prenez pas Sandoz 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 l'un des composants de Sandoz

Alendronate. Si vous avez des doutes à ce sujet, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Sandoz Alendronate.

- Votre taux de calcium dans le sang est faible. vous souffrez d'une maladie rénale GRAVE. Si vous avez des doutes à ce sujet, parlez-en à votre professionnel de la santé.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Sandoz Alendronate, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :**

- avez un taux de calcium sanguin faible ou une affection qui nuit à votre capacité d'absorber les minéraux (p. ex. une carence en vitamine D). Cette affection doit être traitée avant que vous ne commenciez le traitement avec Sandoz 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 souffrez de spasmes musculaires ou de problèmes nerveux (c.-à-d. des sensations anormales de picotements ou de fourmillements).
- souffrez de troubles digestifs. Il peut s'agir de difficultés à avaler, de maladies de l'œsophage, d'ulcères, d'inflammation de la première partie de l'intestin grêle et d'inflammation de la paroi de l'estomac.
- présentez un risque d'ostéonécrose (lésion osseuse de la mâchoire). Consultez votre professionnel de la santé si vous devez subir une extraction dentaire. Votre professionnel de la santé peut demander un examen dentaire avant que vous commenciez à prendre Sandoz Alendronate. Vous pouvez également être à risque de présenter des lésions osseuses à la mâchoire si vous :
  - avez un cancer
  - avez ou avez déjà eu des problèmes dentaires ou une affection des dents ou des gencives
  - avez une hygiène buccale inadéquate ou portez des dentiers qui sont mal ajustés
  - souffrez d'anémie (nombre de globules rouges anormalement bas)
  - souffrez d'une infection
  - êtes atteint d'un trouble de la coagulation qui empêche votre sang de former des caillots de manière normale
  - êtes diabétique (taux élevé de sucre dans le sang)
  - recevez une chimiothérapie ou une radiothérapie
  - prenez des corticostéroïdes ou des immunosuppresseurs
  - prenez des inhibiteurs de l'angiogenèse; ce sont des médicaments qui ralentissent la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins et qui sont surtout utilisés pour traiter le cancer (par exemple, bévacicumab)
  - fumez ou avez déjà fumé
  - consommez beaucoup d'alcool

- avez ou avez déjà eu des problèmes médicaux, notamment une maladie rénale.
- souffrez d'allergies.

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

#### Troubles gastro-intestinaux

Si vous prenez Sandoz Alendronate de façon incorrecte, vous risquez d'avoir des irritations à l'œsophage. Cessez de prendre Sandoz Alendronate et consultez votre professionnel de la santé si vous éprouvez des difficultés 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 :

- avaler chaque comprimé Sandoz Alendronate avec un grand verre d'eau;
- NE PAS couper, sucer, écraser ni croquer le comprimé;
- NE PAS vous allonger pendant au moins 30 minutes et jusqu'à votre premier repas de la journée;
- NE PAS prendre Sandoz Alendronate au coucher ou avant de commencer votre journée.

#### Troubles touchant les muscles et les os

Les médicaments tels que Sandoz Alendronate peuvent provoquer de graves douleurs osseuses, articulaires ou musculaires. Ces symptômes peuvent être soulagés à l'arrêt du traitement. Un traitement à long terme au moyen de Sandoz Alendronate peut provoquer 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.

#### Affections oculaires

Les médicaments tels que Sandoz 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 cesser votre traitement s'il constate des symptômes d'inflammation.

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

Le traitement avec Sandoz Alendronate peut causer une lésion osseuse dans vos oreilles. Consultez votre professionnel de la santé si vous ressentez de la douleur aux oreilles ou observez qu'un liquide s'en écoule lors du traitement avec Sandoz Alendronate.

### Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

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

### Changements dans le style de vie

Consultez votre professionnel de la santé avant d'apporter des changements à votre style de vie lorsque vous prenez Sandoz Alendronate. Il peut s'agir de modifications de votre régime alimentaire, de l'utilisation de suppléments, de l'exercice physique et de l'arrêt du tabac.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Évitez d'effectuer des tâches qui pourraient nécessiter une attention particulière avant de savoir comment vous réagissez à Sandoz Alendronate. Certains effets secondaires qui ont été rapportés avec l'alendronate monosodique peuvent affecter votre capacité à conduire une automobile ou à faire fonctionner une machine.

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

### **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Sandoz Alendronate :**

- Les suppléments de calcium, les antiacides et les autres médicaments administrés par voie orale influent sur l'absorption de Sandoz Alendronate s'ils sont pris en même temps que ce dernier. Par conséquent, vous devez attendre au moins une demi-heure après la prise de Sandoz Alendronate avant de prendre un autre médicament par voie orale.
- Ranitidine intraveineuse
- Les produits à base de plantes, les aliments et les boissons autres que l'eau ordinaire peuvent avoir une incidence sur votre capacité à absorber Sandoz Alendronate. Attendez au moins une demi-heure après avoir pris Sandoz Alendronate avant de consommer des produits à base de plantes, des aliments ou des boissons.

### **Comment prendre Sandoz Alendronate :**

- Prenez toujours Sandoz 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 que vous continuiez à prendre Sandoz Alendronate aussi longtemps que votre professionnel de la santé vous le prescrit.
- Votre professionnel de la santé pourrait vous demander de prendre du calcium et de la vitamine D pendant votre traitement avec Sandoz Alendronate.

### **Dose habituelle :**

Prenez un comprimé Sandoz Alendronate une fois par semaine.

Observez rigoureusement les instructions suivantes :

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

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

3. Après avoir pris Sandoz Alendronate, ne vous allongez pas – vous pouvez marcher ou demeurer debout ou assis, le dos droit – durant au moins 30 minutes. Vous ne devez pas non plus vous allonger jusqu'à ce que vous ayez pris le premier repas de la journée.
4. NE prenez PAS Sandoz Alendronate au coucher ni avant le lever. Ces mesures permettent :
  - à Sandoz Alendronate d'atteindre l'estomac plus rapidement;
  - de diminuer le risque d'irritation de l'œsophage (le tube qui relie la bouche à l'estomac).
5. Après avoir pris Sandoz Alendronate, attendez au moins 30 minutes avant de prendre tout aliment solide ou liquide, ou tout autre médicament. Cela comprend les antiacides, les suppléments de calcium et les vitamines. Sandoz Alendronate est efficace seulement si vous le prenez l'estomac vide.
6. Si vous commencez à avoir de la difficulté à avaler, des douleurs lorsque vous avalez ou des douleurs à la poitrine, ou si des brûlures d'estomac apparaissent ou s'aggravent, cessez immédiatement de prendre Sandoz Alendronate et communiquez avec votre professionnel de la santé.

### Surdosage :

Si vous prenez trop de Sandoz 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 pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Sandoz Alendronate, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

### Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez-la le matin au lever, après vous être rendu compte de

vosre oubli. NE prenez JAMAIS deux doses le même jour. Poursuivez le schéma posologique établi, qui est d'une dose une fois par semaine, et prenez la dose suivante au jour normalement prévu.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Sandoz Alendronate?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Sandoz Alendronate. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Troubles digestifs
  - Reflux gastrique
  - Ballonnements
  - Constipation
  - Diarrhée
  - Flatulences excessives
  - Nausées
  - Maux d'estomac
  - Vomissements
- Étourdissements, vertiges ou altération du goût
- Symptômes ressemblant à ceux de la grippe (accompagnés de fièvre dans de rares cas) ou sensation de malaise général
- Enflure aux articulations ou enflure des mains ou des jambes.
- Manque ou perte de force
- Des ulcères buccaux ont été notés chez des patients qui avaient croqué les comprimés ou les avaient laissés se dissoudre dans la bouche.
- Crampes musculaires ou douleurs
- Affections cutanées:
  - 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		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les	
<b>PEU COURANTS</b>			
Des réactions allergiques, telles : – urticaire – enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge – difficulté à respirer ou à avaler			v

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les</b>	
Douleurs sévères aux os, aux articulations ou aux muscles		✓	
Douleur nouvelle ou inhabituelle dans la hanche ou la cuisse		✓	
Inflammation ou ulcères à l'œsophage causant : – douleurs à la poitrine – brûlures d'estomac – difficulté à avaler ou des douleurs 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			✓
Troubles au niveau des mâchoires associés à un retard de guérison ou à une infection, survenant souvent à la suite de l'extraction d'une dent			✓
Inflammation oculaire associée à une douleur oculaire, une rougeur oculaire, une sensibilité à la lumière ou une baisse de la vision			✓
Syndrome de Steven-Johnson et pemphigoïde bulleuse (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		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les	
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			√
<b>RARES</b>			
Mal d'oreille persistant		√	
<b>INCONNU</b>			
Douleur nouvelle ou inhabituelle ailleurs que dans les os de la cuisse.		√	

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

#### Déclaration des effets secondaires

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

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

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

#### Entreposage :

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

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

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

**Pour en savoir davantage au sujet de Sandoz Alendronate :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) le site Web du fabricant [www.sandoz.ca](http://www.sandoz.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-361-3062.

Ce dépliant a été préparé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 1<sup>er</sup> août 2024