

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### <sup>Pr</sup>APO-ALENDRONATE

Comprimés d'alendronate sodique  
Norme Apotex  
5 mg, 10 mg, 40 mg et 70 mg

Régulateur du métabolisme osseux

APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto, Ontario  
M9L 1T9  
**Numéro de contrôle :** 196029

Date de révision : 15 Novembre 2017

## **Table des matières**

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
SOMMAIRES DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES .....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	14
SURDOSAGE.....	17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	17
RANGEMENT ET STABILITÉ.....	22
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	22
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>23</b>
INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....	23
ESSAIS CLINIQUES.....	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	37
TOXICOLOGIE .....	40
RÉFÉRENCES .....	42
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS.....</b>	<b>44</b>
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS.....</b>	<b>49</b>
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS.....</b>	<b>53</b>

**PrAPO-ALENDRONATE**  
 Comprimés d'alendronate sodique  
 Norme Apotex  
 5 mg, 10 mg, 40 mg et 70 mg

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### SOMMMAIRES DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme / Teneur	Ensemble des ingrédients non médicinaux *
Orale	Comprimés / 5 mg, 10 mg, 40 mg et 70 mg	Mannitol, microcristalline et cellulo, sestéarate de magnésium,,

\* Pour la liste complète, voir la section *Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement*.

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Indications d'APO-ALENDRONATE (alendronate sodique) :

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

L'ostéoporose est confirmée par la présence de masse osseuse abaissée ( $\geq 2,0$  écarts types sous la moyenne avant ménopause) ou de fracture ostéoporotique actuelle ou ancienne.

- En prévention de l'ostéoporose, on peut envisager APO-ALENDRONATE chez les femmes ménopausées à risque, chez lesquelles l'objectif clinique est de préserver la masse osseuse et de réduire le risque de fracture.

La perte osseuse est particulièrement rapide chez la femme ménopausée de moins de 60 ans. Les facteurs de risque souvent reliés à l'ostéoporose postménopausique comprennent : ménopause précoce, masse osseuse modérément faible, ossature délicate, race blanche ou origine asiatique et antécédents familiaux d'ostéoporose. Ces facteurs de risque doivent être pris en compte lorsqu'on envisage de prévenir l'ostéoporose au moyen d'APO-ALENDRONATE.

- Traitement de l'ostéoporose chez l'homme, afin de réduire la fréquence des fractures.
- Traitement et prévention de l'ostéoporose induite par les corticoïdes chez l'homme et la femme.
- Traitement de la maladie de Paget des os chez l'homme et la femme.

- Traitement indiqué dans la maladie de Paget des os lorsque le taux de phosphatase alcaline atteint au moins le double de la limite supérieure de la normale, en présence de symptômes ou lorsque le risque de complications de la maladie est élevé.

**Personnes âgées ( $\geq 65$  ans) :**

Dans les études cliniques, on n'a observé aucune différence liée à l'âge quant à l'efficacité et à l'innocuité de APO-ALENDRONATE.

**Enfants ( $< 18$  ans) :**

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

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

## CONTRE-INDICATIONS

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

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

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

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

## Ostéonécrose

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

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

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

Une ostéonécrose du conduit auditif externe (cholestéatome) a été rapportée chez des patients qui recevaient APO-ALENDRONATE.

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

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

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

## Appareil locomoteur

Des douleurs osseuses, articulaires ou musculaires, graves ou même invalidantes, ont été rapportées en pharmacovigilance chez des patients recevant des bisphosphonates approuvés pour

la prévention et le traitement de l'ostéoporose (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Toutefois, ces signalements étaient peu fréquents. L'alendronate fait partie de cette catégorie de médicaments. La plupart des sujets étaient des femmes ménopausées. Les symptômes apparaissaient entre un jour et plusieurs mois après le début du traitement. La plupart des patients étaient soulagés à l'arrêt du traitement. Un sous-groupe de sujets a présenté une rechute à la reprise du traitement avec le même composé ou un autre bisphosphonate.

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

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

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

### **Endocrinologie et métabolisme**

Toute hypocalcémie doit être corrigée avant de prescrire APO-ALENDRONATE (voir CONTRE-INDICATIONS). On doit également traiter tout autre trouble affectant le métabolisme des minéraux (p. ex. : carence en vitamine D). Il importe, en pareil contexte, de surveiller la calcémie et tout symptôme d'hypocalcémie durant le traitement par APO-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 APO-ALENDRONATE, il faudra évaluer soigneusement le patient, à la recherche de facteurs prédisposants.

Les effets favorables d'APO-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, surtout en présence de maladie de Paget (où le renouvellement de l'os est très rapide) et de corticothérapie (les corticoïdes pouvant diminuer l'absorption du calcium).

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

### **Appareil digestif**

Comme les autres bisphosphonates, APO-ALENDRONATE peut causer une irritation locale de la muqueuse du tube digestif supérieur.

On a rapporté, sous APO-ALENDRONATE, des réactions indésirables à l'œsophage (œsophagite, érosions et ulcères oesophagiens) 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 APO-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.

Le risque de réaction indésirable grave à l'œsophage semble augmenter si le patient s'allonge après avoir pris APO-ALENDRONATE et/ou prend le médicament avec trop peu d'eau et/ou continue à prendre APO-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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

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

### **Troubles ophthalmiques**

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

### **Populations particulières**

#### **Grossesse**

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

#### **Allaitement**

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

#### **Pédiatrie (< 18 ans)**

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

## **Gériatrie ( $\geq 65$ ans)**

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

## **Surveillance et analyses de laboratoire :**

Sans objet

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

### **Réactions indésirables rapportées au cours des essais cliniques**

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

Dans les études cliniques, l'alendronate était généralement bien toléré. Au cours d'études durant  $\leq 5$  ans, les réactions indésirables, généralement légères, ne nécessitaient généralement pas l'arrêt du traitement.

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

## **Traitement de l'ostéoporose**

### **Femmes ménopausées**

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

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

	Alendronate 10 mg/jour %	Placebo % (n = 397)
<b>Appareil digestif</b>		
Douleur abdominale	6,6	4,8
Nausée	3,6	4,0
Dyspepsie	3,6	3,5
Constipation	3,1	1,8
Diarrhée	3,1	1,8
Flatulence	2,6	0,5
Régurgitation acide	2,0	4,3
Ulcères de l'œsophage	1,5	0,0
Vomissements	1,0	1,5
Dysphagie	1,0	0,0
Distension abdominale	1,0	0,8
Gastrite	0,5	1,3
<b>Appareil locomoteur</b>		
Douleurs musculosquelettiques (os, muscles ou articulations)	4,1	2,5
Crampe musculaire	0,0	1,0
<b>Système nerveux/psychiatrie</b>		
Céphalée	2,6	1,5
Étourdissements	0,0	1,0
<b>Organes des sens</b>		
Dysgueusie	0,5	1,0

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

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

Durant la phase de prolongation de 2 ans (4<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> années de traitement) des deux études citées, le profil d'innocuité global de l'alendronate 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 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 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 à raison de 70 mg/semaine était semblable à celui de l'alendronate 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 à 70 mg/semaine et sous alendronate à 10 mg/jour :

<b>Réactions indésirables reliées au médicament*</b>			
<b>signalées chez <math>\geq 1\%</math> des patientes</b>			
<b>traitées pour ostéoporose</b>			
	<b>Alendronate 70 mg 1 fois/semaine</b>	<b>Alendronate 10 mg/jour</b>	
	<b>%</b>	<b>%</b>	
	<b>(n = 519)</b>	<b>(n = 370)</b>	
<b>Appareil digestif</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	
Flatulence	0,4	1,6	
Gastrite	0,2	1,1	
Ulcère gastrique	0,0	1,1	
<b>Appareil locomoteur</b>			
Douleurs musculosquelettiques (os, muscles ou articulations)	2,9	3,2	
Crampes musculaires	0,2	1,1	

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

## Hommes

Dans deux études multicentriques à double insu, contrôlées par placebo, menées chez des hommes (une étude de deux ans sur l'alendronate à 10 mg/jour [n = 146] et une étude d'un an sur l'alendronate 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 à 10 mg/jour (contre 10,5 % sous placebo), atteignait 6,4 % sous alendronate 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 alendronate 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 à 70 mg une fois par semaine était semblable à celui du placebo, et ne montrait pas de différence entre les sexes.

### **Prévention de l'ostéoporose postménopausique**

L'innocuité de l'alendronate à raison de 5 mg/jour chez les femmes ménopausées de 40 à 60 ans a été évaluée dans trois études randomisées, à double insu, contrôlées par placebo, regroupant plus de 1400 patientes sous alendronate durant 2 ou 3 ans. Dans ces études, le profil d'innocuité global de l'alendronate à 5 mg/jour était semblable à celui observé sous placebo. Le taux d'abandon par suite de réaction indésirable clinique était de 7,5 % chez les 642 patientes sous alendronate à 5 mg/jour et de 5,7 % 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, survenus à fréquence  $\geq 1\%$  sous alendronate à 5 mg/jour et sous placebo.

**Réactions indésirables reliées au médicament\***  
**signalées chez  $\geq 1\%$  des patientes**  
**traitées pour ostéoporose**

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

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

### **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 de l'alendronate à 10 mg/jour en association avec une hormonothérapie de remplacement  $\pm$  progestérone ( $n = 354$ ) était similaire à celui observé avec chaque traitement séparément.

### **Prévention et traitement de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes**

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

reliées au médicament, d'après les chercheurs, survenus à fréquence  $\geq 1\%$  sous alendronate à 5 ou 10 mg/jour et sous placebo.

<b>Réactions indésirables reliées au médicament*</b> <b>signalées chez <math>\geq 1\%</math> des patientes</b> <b>traitées pour ostéoporose induite par les corticoïdes</b>			
	<b>Alendronate 10 mg/jour %</b> <b>(n = 157)</b>	<b>Alendronate 5 mg/jour %</b> <b>(n = 161)</b>	<b>Placebo %</b> <b>(n = 159)</b>
<b>Appareil digestif</b>			
Douleur abdominale	3,2	1,9	0,0
Régurgitation acide	2,5	1,9	1,3
Constipation	1,3	0,6	0,0
Méléna	1,3	0,0	0,0
Nausées	0,6	1,2	0,6
Diarrhée	0,0	0,0	1,3
<b>Système nerveux/psychiatrie</b>			
Céphalée	0,6	0,0	1,3

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

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

### **Maladie de Paget des os**

Lors d'études cliniques (maladie de Paget et ostéoporose), les réactions indésirables rapportées par 175 patients sous alendronate à 40 mg/jour durant 3 à 12 mois étaient semblables à ceux signalés par les femmes ménopausées sous alendronate à 10 mg/jour. Toutefois, la fréquence des réactions indésirables du tube digestif supérieur était plus élevée sous alendronate à 40 mg/jour (17,7 % sous alendronate contre 10,2 % sous placebo). Des cas isolés d'œsophagite et de gastrite ont motivé un arrêt du traitement.

De plus, des douleurs musculosquelettiques (os, muscles ou articulations), déjà décrites par des patients pagétiques prenant d'autres bisphosphonates, ont été considérées par les chercheurs comme peut-être, probablement ou certainement reliées au médicament chez 6 % environ des patients sous alendronate à 40 mg/jour, contre 1 % environ des patients sous placebo; elles ont rarement nécessité l'arrêt du traitement. La fréquence d'interruption du traitement par suite de réaction indésirable clinique était de 6,4 % dans la maladie de Paget sous alendronate à 40 mg/jour et de 2,4 % sous placebo.

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

**Peau :** éruption cutanée et d'érythème

### **Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques**

## **Épreuves de laboratoire**

Lors d'études cliniques multicentriques contrôlées, à double insu, on a observé des cas de baisse légère, transitoire et asymptomatique du taux sérique de calcium et de phosphore chez environ 18 % et 10 %, respectivement, des patients sous alendronate, 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.

## **Réactions indésirables rapportées en pharmacovigilance**

### **Données suivant la mise en marché**

Les réactions indésirables suivantes ont été rapportées après la commercialisation du médicament :

**Organisme entier** : Réactions d'hypersensibilité incluant de l'urticaire et de rares cas d'œdème de Quincke. Comme avec d'autres bisphosphonates, on a rapporté avec l'alendronate des symptômes transitoires évoquant une réaction aiguë (myalgie, malaise, asthénie et, rarement, fièvre), généralement au début du traitement. On a également signalé de rares cas d'hypocalcémie symptomatique, avec ou sans facteurs prédisposants connus. On a signalé de rares cas d'œdème périphérique.

**Dents** : On a signalé de rares cas d'ostéonécrose localisée de la mâchoire (ONM) sous bisphosphonate par voie orale. L'ONM est généralement associée à une infection locale (dont ostéomyélite) et à une extraction dentaire avec retard de guérison (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

**Appareil digestif** : œsophagite, érosions et ulcères œsophagiens, rares cas de sténose ou de perforation de l'œsophage et ulcération oropharyngée. Certaines de ces réactions étaient graves et ont nécessité hospitalisation. On a rapporté de rares cas d'ulcère gastrique ou duodénal, parfois graves et pouvant entraîner des complications (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

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

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

**Organe des sens :** rares cas d'uvéite, de sclérite et d'épisclérite; ostéonécrose du conduit auditif externe (cholestéatome)

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Généralités

Les études animales ont démontré que l'alendronate 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 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 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, APO-ALENDRONATE risque peu de produire des interactions médicamenteuses, d'après ses effets sur la liaison aux protéines, l'excrétion rénale ou la biotransformation d'autres médicaments.

### Interactions avec des médicaments

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

La ranitidine, administrée par voie intraveineuse, double la biodisponibilité de l'alendronate administré par voie orale. On ignore toutefois la portée clinique de cette biodisponibilité accrue. On ignore également si une augmentation analogue se produit sous anti-H<sub>2</sub> par voie orale. On n'a effectué aucune autre étude spécifique d'interaction médicamenteuse.

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

Aucune étude spécifique d'interaction médicamenteuse n'a été effectuée. Toutefois, l'alendronate 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 à >10 mg/jour et de l'aspirine. Ce phénomène ne s'est pas reproduit lors d'une étude sur l'alendronate à prise hebdomadaire (70 mg).

L'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 APO-ALENDRONATE.

#### **Interactions avec des aliments**

Aliments et boissons autres que l'eau plate peuvent réduire de beaucoup l'absorption et l'efficacité de l'alendronate. APO-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 (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration).

#### **Interactions avec des plantes médicinales**

Les plantes médicinales peuvent nuire à l'absorption de l'alendronate. APO-ALENDRONATE doit être pris au moins 30 minutes avant tout extrait de plante médicinale.

#### **Interactions avec des épreuves de laboratoire**

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

#### **Interactions avec des habitudes de vie**

Aucune étude sur la conduite automobile ou l'utilisation de machines n'a été effectuée. Toutefois, certains effets secondaires rapportés avec l'alendronate (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 peut varier d'une personne à l'autre.

### **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **Posologie usuelle**

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

La posologie recommandée est de :

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

##### **Prévention de l'ostéoporose postménopausique**

La posologie recommandée est de 5 mg, une fois par jour.

**Traitements et prévention de l'ostéoporose induite par les corticoïdes (hommes et femmes)**  
 La posologie recommandée est de 5 mg, une fois par jour, sauf chez les femmes ménopausées ne prenant aucun oestrogène, chez lesquelles on recommande 10 mg, une fois par jour.

#### **Traitements de la maladie de Paget des os (hommes et femmes)**

La posologie recommandée est de 40 mg, une fois par jour, durant 6 mois.

#### **Traitements répétés - Maladie de Paget**

Lors des études cliniques où les patients étaient évalués tous les 6 mois, une rechute survenait dans 9 % des cas (3/32) dans les 12 mois suivants, chez les patients ayant répondu au traitement avec l'alendronate. On ne dispose actuellement d'aucun traitement répété spécifique, mais on sait que la réponse à l'alendronate est similaire, que les patients aient déjà reçu un biphosphonate ou non. On peut envisager un traitement répété par APO-ALENDRONATE si, après 6 mois d'observation, on constate une rechute (augmentation du taux sérique de phosphatase alcaline, vérifié périodiquement). On peut également envisager un traitement répété si le taux sérique de phosphatase alcaline ne s'est pas normalisé.

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 d'APO-ALENDRONATE.

#### **Ajustement posologique**

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

#### **Dose manquée**

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

#### **Administration**

APO-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 d'APO-ALENDRONATE (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Le fait d'attendre moins d'une demi-heure réduira l'efficacité d'APO-ALENDRONATE, en diminuant son absorption.

Il faut prendre APO-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 d'APO-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 APO-ALENDRONATE au coucher, ni avant le lever. Les patients doivent savoir que le risque de troubles oesophagiens augmente à défaut de suivre ces recommandations (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

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

### **SURDOSAGE**

On ne dispose d'aucune donnée précise sur le traitement du surdosage d'APO-ALENDRONATE (alendronate sodique). 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.

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

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

APO-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.

### **Pharmacodynamie**

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

### **Ostéoporose postménopausique**

L'ostéoporose est caractérisée par une baisse de masse osseuse, ce qui augmente le risque de fracture. Le diagnostic repose sur : masse osseuse faible, présence de fractures à la radiographie, antécédents de fractures ostéoporotiques, diminution de la taille ou hypercyphose (résultant de fractures vertébrales). L'ostéoporose, qui touche les deux sexes, est plus fréquente chez la femme après la ménopause, alors que le renouvellement osseux s'intensifie et que la vitesse de résorption osseuse dépasse la vitesse de formation. Il en résulte une perte osseuse graduelle qui produit une ostéoporose chez de nombreuses femmes de plus de 50 ans. Les conséquences fréquentes de l'ostéoporose sont les fractures des vertèbres, de la hanche et du poignet. Entre 50

et 90 ans, le risque de fracture de la hanche est multiplié par 50 et le risque de fracture vertébrale, par 15 à 30, chez la femme de race blanche. On estime que 40 % environ des femmes de 50 ans subiront, au moins une fracture ostéoporotique à une vertèbre, à la hanche ou au poignet. Les fractures de la hanche, plus particulièrement, ont d'importantes répercussions sur la morbidité, l'invalidité et la mortalité.

L'alendronate par voie orale (5, 20 et 40 mg/jour durant 6 semaines), chez la femme ménopausée produit des changements biochimiques indiquant une inhibition de l'ostéorésorption, proportionnelle à la dose, dont : réduction du calcium urinaire et des marqueurs urinaires de la dégradation du collagène de l'os (désoxypyridinoline et N-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 alendronate à 10 mg/jour durant  $\leq 5$  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 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. Lors des études sur le traitement de l'ostéoporose, l'alendronate 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 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 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 dans l'os.

L'inhibition de la résorption osseuse, sous alendronate, produit également une réduction asymptomatique 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 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 à 5 mg/jour. Dans une étude d'un an sous alendronate 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, 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 alendronate 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 à 70 mg, une fois par semaine, dans le cadre d'une étude de un an.

### **Ostéoporose induite par les corticoïdes**

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

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

### **Maladie de Paget des os**

La maladie de Paget des os est une affection squelettique chronique localisée, caractérisée par une accélération anarchique du remaniement osseux. Une résorption ostéoclastique excessive de l'os, suivie d'une formation ostéoblastique de tissu osseux, aboutit au remplacement de l'architecture normale de l'os par une trame osseuse désorganisée, élargie et affaiblie.

Les manifestations cliniques de la maladie de Paget des os vont de l'absence de symptômes à une morbidité grave provenant de douleurs et de déformations osseuses, de fractures et de complications neurologiques ou autres. La phosphatase alcaline sérique, marqueur biologique le plus utilisé comme indice d'activité de la maladie, fournit une mesure objective de la gravité de la maladie et de la réponse au traitement.

L'alendronate ralentit directement la résorption osseuse, ce qui diminue indirectement la formation osseuse. Dans les études cliniques, l'alendronate à 40 mg/jour durant 6 mois entraînait une baisse importante du taux sérique de phosphatase alcaline et des marqueurs urinaires de dégradation du collagène osseux. En inhibant la résorption osseuse, l'alendronate produisait une diminution généralement faible, transitoire et asymptomatique du calcium et du phosphore sériques.

## **Pharmacocinétique**

### **Résumé des paramètres pharmacocinétiques dans une population normale**

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

#### **Absorption :**

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

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

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

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

### **Distribution :**

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

### **Biotransformation :**

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

### **Excération :**

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 particulières et états pathologiques**

### **Pédiatrie (< 18 ans)**

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

### **Gériatrie ( $\geq 65$ ans)**

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

### **Sexe**

La biodisponibilité d'une dose I.V. d'alendronate 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]). APO-ALENDRONATE n'est pas recommandé en présence d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 0,58 ml/s [< 35 ml/min]), par suite du manque d'expérience dans ce contexte.

## **RANGEMENT ET STABILITÉ**

Ranger à température ambiante 15 °C à 30 °C.

## **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Le comprimé APO-ALENDRONATE contiennent 6,53 mg, 13,05 mg, 52,20 mg ou 91,35 mg d'alendronate sodique trihydraté, à savoir l'équivalent molaire de 5 mg, 10 mg, 40 mg et 70 mg, respectivement, d'alendronate, et les ingrédients non médicinaux suivants : stéarate de magnésium, mannitol et cellulose microcristalline.

### **FORMES PHARMACEUTIQUES OFFERTES :**

**APO-ALENDRONATE 5 mg** : chaque comprimé blanc, rond, plat, à rebord biseauté, gravé « A » d'un côté et « 5 » de l'autre contient de l'alendronate sodique équivalant à 5 mg d'alendronate. Offert en flacons de 100 et 500 comprimés, et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

**APO-ALENDRONATE 10 mg** : chaque comprimé blanc, rond, biconvexe, gravé « APO » d'un côté et « 10 » de l'autre contient de l'alendronate sodique équivalant à 10 mg d'alendronate. Offert en flacons de 100 et 500 comprimés, et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

**APO-ALENDRONATE 40 mg** : chaque comprimé blanc, triangulaire, biconvexe, gravé « APO » sur « 40 » d'un côté et lisse de l'autre contient une dose d'alendronate sodique équivalant à 40 mg d'alendronate. Offert en flacons de 100 comprimés, et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

**APO-ALENDRONATE 70 mg** : chaque comprimé blanc, ovale, biconvexe, gravé « APO » d'un côté et « ALE70 » de l'autre contient de l'alendronate sodique équivalant à 70 mg d'alendronate. Offert en flacons de 100 comprimés, et en plaquettes alvéolées de 4 et de 30 comprimés.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Produit actif

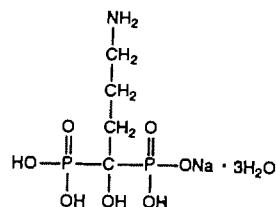
Dénomination internationale : alendronate sodique

Noms chimiques : Phosphonic acid, (4-amino-1-hydroxybutylidene) bis-, monosodium salt, trihydrate

Sodium trihydrogen (4-amino-1-hydroxybutylidene) diphosphonate, trihydrate

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

Structure moléculaire :



Propriétés physicochimiques :

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

## ESSAIS CLINIQUES

### Biodisponibilité comparée

Une étude de biodisponibilité comparée a été menée auprès de volontaires sains. L'excréition urinaire de l'alendronate a été mesurée et comparée après administration par voie orale d'une dose de 1 x 40 mg d'Apo-Alendronate en comprimé de 40 mg ou de Fosamax en comprimé de 40 mg. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Résumé des données de biodisponibilité comparée Alendronate (Dose : 1 x 40 mg) Données d'observation à jeun Données basées sur l'alendronate				
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)		Rapport des moyennes géométriques (%)**	Intervalle de confiance à 90 % (%) **
	Apo-Alendronate	Fosamax®†		
X <sup>U</sup> <sub>0-T</sub> (ng)	154810 190252 (68)	164919 211422 (83)	92,7	82,6 - 104,1
X <sup>U</sup> <sub>0-∞</sub> (ng)	162855 196760 (65)	176125 222964 (81)	91,0	80,9 - 102,4
R <sup>U</sup> <sub>max</sub> (ng/h)	40583 50933 (77)	45597 59397 (90)	88,2	77,6 - 100,2
T <sub>max</sub> (h)*	1,67 (36)	1,77 (30)		
t <sub>1/2</sub> (h)*	32,7 (63)	33,0 (58)		

Note : X<sup>U</sup><sub>0-T</sub> et X<sup>U</sup><sub>0-∞</sub> représentent, respectivement, la quantité de molécule mère excrétée dans l'urine du temps 0 au moment de la dernière détection, et entre 0 et l'infini. R<sup>U</sup><sub>max</sub> représente la vitesse maximale d'excration du médicament.

\* Moyennes arithmétiques (CV %).

\*\* Basé sur la moyenne des moindres carrés.

† Fosamax® est fabriqué par Merck Frosst Canada Ltée.

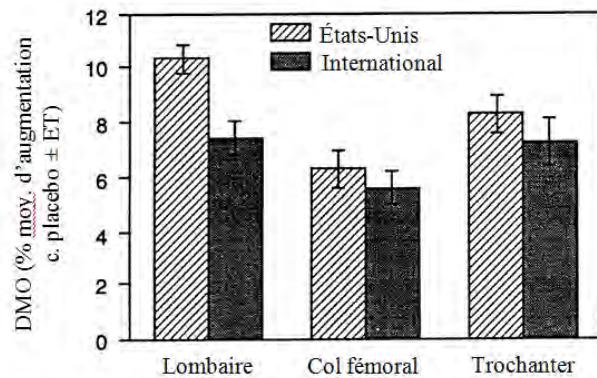
### Traitement de l'ostéoporose

#### Ostéoporose postménopausique

##### Effets sur la densité minérale osseuse

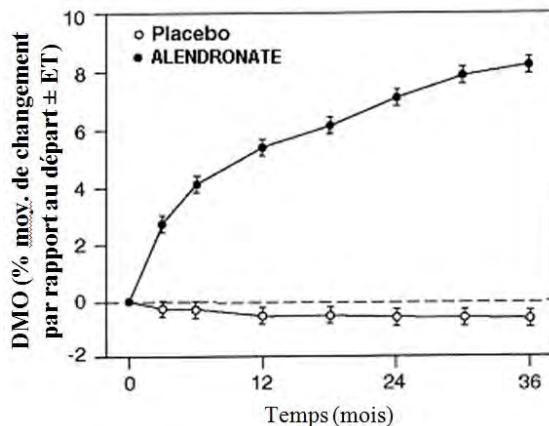
L'efficacité de l'alendronate à 10 mg/jour, chez la femme ménopausée de 44 à 84 ans atteinte d'ostéoporose (densité minérale osseuse [DMO] de la colonne lombaire inférieure d'au moins 2 écarts types [É.T.] à la valeur moyenne avant la ménopause), a été démontrée dans 4 études cliniques à double insu, 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 à 10 mg/jour, par rapport aux valeurs obtenues sous placebo.

**Études sur le traitement de l'ostéoporose postménopausique**  
**Augmentation de la DMO**  
**Alendronate 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 alendronate 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 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 renverse la progression de l'ostéoporose. L'efficacité de l'alendronate 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.

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



Dans une autre étude, l'alendronate 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 à 70 mg, une fois par semaine ( $n = 519$ ) et de l'alendronate 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 alendronate à 70 mg une fois par semaine et 5,4 % (IC à 95 % : 5,0 % à 5,8 %) sous alendronate 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, 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 alendronate 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 alendronate 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 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 alendronate 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 alendronate, par rapport au placebo (3,2 % c. 6,2 %). On constatait une réduction encore plus marquée du nombre total de fractures vertébrales (4,2 c. 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 c. 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 dans 5 études de 2 ou 3 ans, contrôlées par placebo, y compris les études américaine et internationale (alendronate : n = 1 012; placebo : n = 590) a montré une réduction significative de 29 % de la fréquence des fractures non vertébrales sous alendronate 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.

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, n = 1 022; placebo, n = 1 005), a démontré que l'alendronate entraînait une réduction statistiquement et cliniquement significative de la fréquence des fractures après trois ans, comme le résume le tableau suivant.

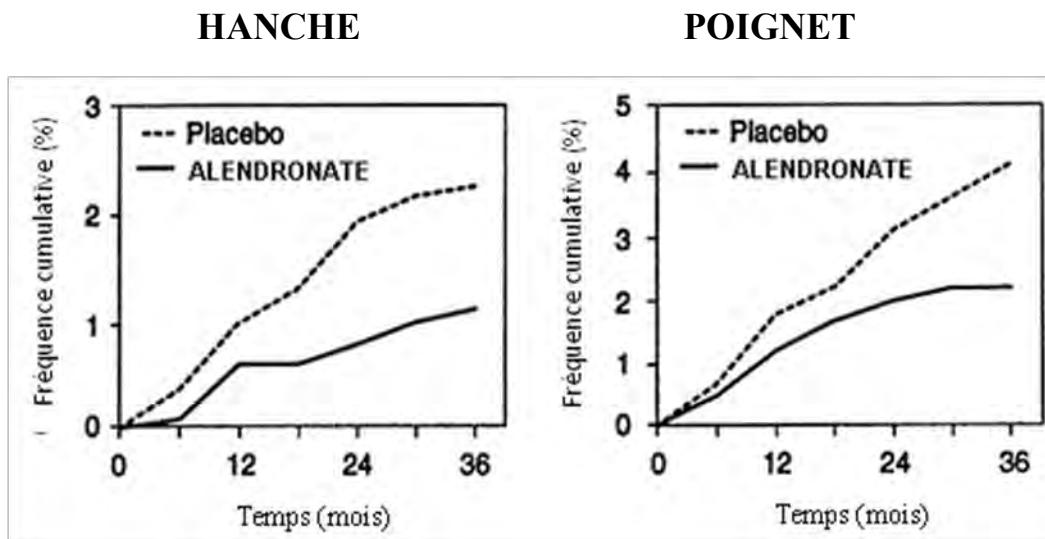
<b>Effets de l'alendronate sur la fréquence des fractures</b> <b>FIT : étude de trois ans</b> <b>(Fracture vertébrale au départ)</b>			
<b>Patientes ayant subi :</b>	<b>% de patientes</b>		<b>Réduction (%) de la fréquence des fractures</b>
	<b>Alendronate (n = 1022)</b>	<b>Placebo (n = 1005)</b>	
<b>Fractures vertébrales (Dx radiologique)†</b>			
≥ 1 nouvelle fracture vertébrale	7,9	15,0	47***
≥ 2 nouvelles fractures vertébrales	0,5	4,9	90***
<b>Fractures cliniquement manifestes (douloureuses)</b>			
≥ 1 fracture vertébrale douloureuse	2,3	5,0	54**
Toute fracture douloureuse	13,8	18,1	26**
Fracture de la hanche	1,1	2,2	51*
Fracture du poignet (avant-bras)	2,2	4,1	48*

† Patientes évaluables pour fractures vertébrales : alendronate 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 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 que sous placebo, durant toute l'étude. L'alendronate 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, n = 2214; placebo, n = 2218), a confirmé la réduction de la fréquence des fractures sous alendronate. 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 répondraient 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.

<b>Fréquence des fractures sous alendronate -- Patientes atteintes d'ostéoporose†</b> <b>FIT : étude de quatre ans</b> <b>(Pas de fracture vertébrale au départ)</b>			
<b>Patientes ayant subi :</b>	<b>% de patientes</b>		<b>Réduction (%) de la fréquence des fractures</b>
	<b>Alendronate (n = 1545)</b>	<b>Placebo (n = 1521)</b>	
≥ 1 fracture douloureuse	12,9	16,2	22**
≥ 1 fracture vertébrale††	2,5	4,8	48***
≥ 1 fracture vertébrale douloureuse	1,0	1,6	41†††
Fracture de la hanche	1,0	1,4	29†††
Fracture du poignet (avant-bras)	3,9	3,8	Aucune

† DMO du col fémoral inférieure d'au moins 2 É.T. à la moyenne observée chez les femmes jeunes, au départ de l'étude

†† Patientes évaluables pour fractures vertébrales : alendronate n=1426; placebo n=1428

††† 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 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.

<b>Effets de l'alendronate sur la fréquence des fractures FIT : résultats regroupés des deux études (trois et quatre ans)</b>		
<b>Patientes ayant subi :</b>	<b>Réduction (%) de la fréquence des fractures Alendronate c. Placebo</b>	
	<b>Patientes atteintes d'ostéoporose<sup>†</sup> (n = 5093)</b>	<b>Toutes les patientes (n = 6459)</b>
<b>Fractures vertébrales (Dx radiologique)††</b>		
≥ 1 fracture vertébrale	48***	46***
≥ 2 fractures vertébrales	88***	84***
<b>Fractures cliniquement manifestes (douloureuses)</b>		
Toute fracture douloureuse	24***	18**
Fracture vertébrale douloureuse	50***	47***
Fracture de la hanche	40*	36 <sup>‡‡</sup>
Fracture du poignet (avant-bras)	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 (DMO du col fémoral inférieure d'au moins 2 É.T. à la moyenne observée chez les femmes jeunes) de l'étude de quatre ans.

<sup>††</sup> Patientes évaluables pour fractures vertébrales : patientes atteintes d'ostéoporose n = 4 804; toutes les patientes n=6 084.

<sup>‡‡</sup> On observait une baisse significative de la fréquence des fractures du poignet dans l'étude de trois ans (fracture vertébrale au départ), mais pas dans l'étude de quatre ans (pas de fracture vertébrale au départ).

<sup>‡</sup> Non significatif

\*\* p < 0,05, \*\*p < 0,01, \*\*\* p < 0,001, ‡‡ p = 0,059

### Concordance des résultats sur la fréquence des fractures

La baisse de fréquence des fractures vertébrales (alendronate c. 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 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 abaissait d'environ 90 % la proportion de patientes ayant présenté  $\geq 2$  nouvelles fractures vertébrales. L'alendronate 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 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 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 alendronate 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 est normal.

## Hommes

L'efficacité de l'alendronate 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 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 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 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;  $p = 0,022$ ).

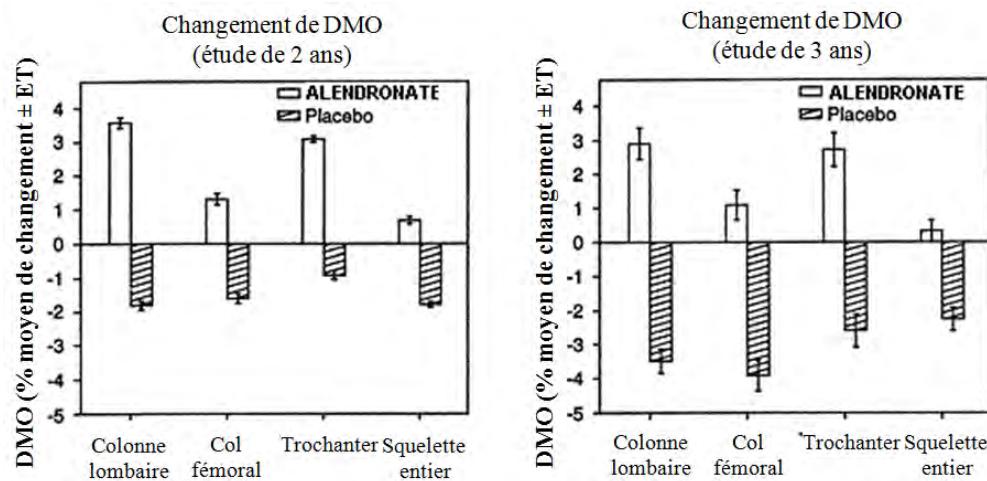
Une étude multicentrique à double insu d'un an, contrôlée par placebo, sur l'alendronate à 70 mg/semaine a été menée chez 167 hommes de 38 à 91 ans (moyenne : 66 ans). Après un an, la hausse moyenne de DMO par rapport au placebo était significative aux sites suivants : colonne lombaire, 2,8 % ( $p \leq 0,001$ ); 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 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 à prise quotidienne et à prise hebdomadaire ont systématiquement montré une corrélation entre la hausse de DMO (paramètre de substitution) et la baisse de fréquence des fractures (paramètre clinique). Par conséquent, on présume que cette corrélation s'applique également aux hommes sous alendronate à prise hebdomadaire (voir RÉFÉRENCES).

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

## Prévention de l'ostéoporose postménopausique

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

### Études sur la prévention de l'ostéoporose postménopausique



## Histologie osseuse

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

## Administration concomitante d'hormonothérapie de remplacement

Les effets sur la DMO de l'alendronate 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 hysterectomie (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, 6,0 % dans les deux cas).

L'effet sur la DMO de l'ajout d'alendronate 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 à 10 mg/jour à une hormonothérapie de remplacement produisait, après un an, une augmentation significativement plus marquée de la DMO de la colonne lombaire (3,7 %), par rapport à l'hormonothérapie de remplacement seule (1,1 %).

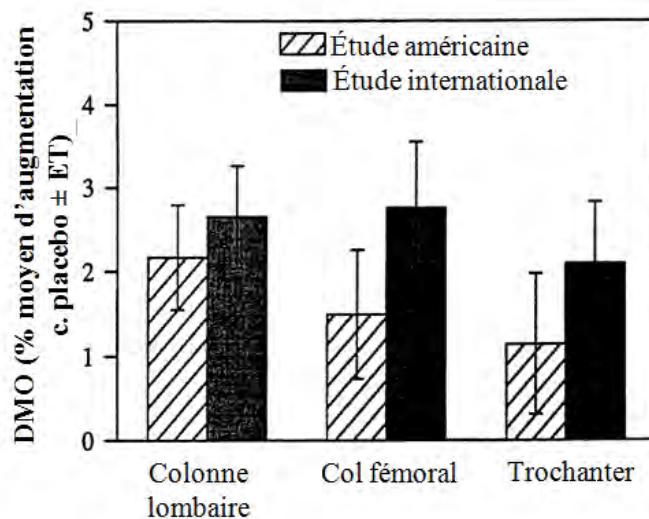
Dans ces études, on observait une augmentation significative ou une tendance vers l'augmentation de la DMO de la hanche entière, du col fémoral et du trochanter, sous traitement d'association, par rapport à l'hormonothérapie de remplacement seule. On n'observait toutefois aucun effet significatif sur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

### Ostéoporose induite par les corticoïdes

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

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

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



Après un an, on observait une augmentation significative de la DMO, par rapport au placebo, dans les résultats regroupés des deux études, à tous les sites indiqués, sous alendronate à 5 ou 10 mg/jour. Sous placebo, on observait une baisse significative de la DMO au col fémoral (-1,2 %) et, à un moindre degré, à la colonne lombaire et au trochanter. La DMO du squelette entier se maintenait sous alendronate à 5 ou 10 mg/jour. Par rapport au placebo, l'augmentation de DMO obtenues sous alendronate à 10 mg/jour était supérieure à celle observée avec l'alendronate à 5 mg/jour, mais seulement chez les femmes ménopausées ne recevant pas d'oestrogènes, à la colonne lombaire (4,1 % vs 1,6 %) et au trochanter (2,8 % vs 1,7 %), mais non aux autres sites évalués. L'alendronate était efficace indépendamment de la dose du corticoïde administrée et de la durée de la corticothérapie. De plus, l'efficacité de l'alendronate était indépendante de l'âge (< 65 ans c. ≥ 65 ans), de la race (blanche c. autres races), du sexe, de la maladie sous-jacente, de la DMO de départ et de la vitesse du remaniement osseux au départ, et de la prise concomitante d'autres médicaments courants.

### **Histologie osseuse**

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

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

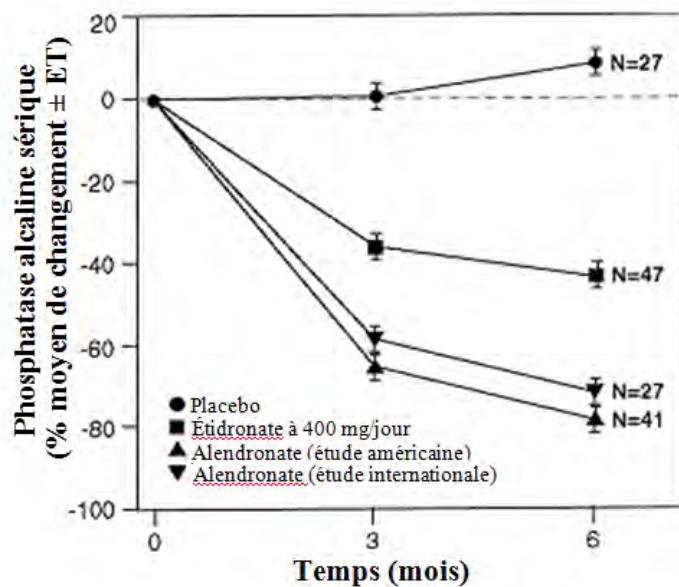
Après un an, 2,3 % des patients sous alendronate à 5 mg ou 10 mg/jour (données regroupées) avaient présenté une nouvelle fracture vertébrale, comparativement à 3,7 % des patients sous placebo (différence non significative). Toutefois, dans la population étudiée durant 2 ans, l'alendronate (données regroupées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

### **Maladie de Paget des os**

L'efficacité de l'alendronate à 40 mg/jour durant six mois a été démontrée dans 2 études cliniques randomisées, à double insu, sur la maladie de Paget modérée ou grave (phosphatase alcaline ≥ 2 fois la limite supérieure de la normale) : une étude internationale contrôlée par placebo et une étude américaine comparant l'alendronate à l'étidronate disodique à 400 mg/jour. La figure suivante illustre le pourcentage moyen de variation de la phosphatase alcaline sérique durant ≤ 6 mois.

## Études sur la maladie de Paget des os

### Effets sur la phosphatase alcaline de l'alendronate à 40 mg/jour c. placebo ou étidronate à 400 mg/jour



Après 6 mois, la baisse de phosphatase alcaline sérique observée sous alendronate était significativement plus marquée que sous étidronate et contrastait avec l'absence totale de réponse observée sous placebo. On observait une réponse (définition : retour aux valeurs normales ou baisse  $\geq 60\%$  par rapport au taux initial de phosphatase alcaline sérique) chez environ 85 % des patients sous alendronate, contre 30 % des patients sous étidronate et 0 % des patients sous placebo. L'efficacité de l'alendronate était indépendante de l'âge, du sexe, de la race, du bilan rénal, de la prise concomitante de nombreux médicaments courants, de la prise antérieure d'autres bisphosphonates et du taux initial de phosphatase alcaline.

### Histologie de l'os

L'histologie osseuse a été évaluée chez 33 patients atteints de la maladie de Paget sous alendronate à 40 mg/jour durant 6 mois. Comme dans l'ostéoporose postménopausique (voir ÉTUDES CLINIQUES, Traitement de l'ostéoporose postménopausique, Histologie de l'os), l'alendronate n'affectait pas la minéralisation osseuse et l'on observait le ralentissement attendu du remaniement osseux. L'os lamellaire formé sous alendronate était normal, même là où la trame osseuse préexistante était irrégulière et désorganisée. Globalement, les données d'histologie osseuse confirment que l'os formé sous alendronate est normal.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Mode d'action

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

### Pharmacologie chez l'animal

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

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

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

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

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

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

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

Lors d'une étude de trois ans, où des chiens adultes normaux recevaient de l'alendronate par voie orale à  $\leq 1$  mg/kg/jour (équivalent d'une dose orale de 50 mg/jour chez l'humain de 50 kg), on n'observait aucune évidence d'ostéomalacie ou de fracture spontanée. L'évaluation histomorphométrique de variables statiques et dynamiques de renouvellement osseux lombaire a révélé : (1) absence d'effet sur la masse osseuse (spongieuse et corticale) et sur l'architecture de l'os spongieux; (2) léger ralentissement attendu du renouvellement osseux; (3) absence d'effet sur la maturation du tissu ostéoïde (mesure de l'intervalle entre l'apposition et la minéralisation de la nouvelle matrice osseuse). L'évaluation biomécanique ne montrait aucune diminution de la résistance osseuse. La quantité d'alendronate dans l'os, après trois ans à doses orales équivalant à 50 mg/jour chez l'humain de 50 kg, était négligeable (12 ppm) par rapport au contenu minéral osseux total.

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

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

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

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

## TOXICOLOGIE

### Toxicité à court terme

La 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 mg/m<sup>2</sup>) 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  $\leq 25$  mg/kg/jour ( $75$  mg/m<sup>2</sup>). Par contre, l'épreuve d'aberrations chromosomiques *in vitro*, sur cellules ovaries de hamster chinois en contact avec de l'alendronate à  $\geq 5$  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.