MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

FOSAMAX®

alendronate monosodique

comprimés, 70 mg, voie orale

Norme d'Organon

Régulateur du métabolisme osseux

Organon Canada Inc.
16766, route Transcanadienne
Kirkland (QC) Canada H9H 4M7
www.organon.ca

Date d'approbation initiale :
2002-02-04

Date de révision :
2023-08-03

Numéro de contrôle de la présentation : 273860

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2023-08
1 INDICATIONS	2021-07

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5

4.1 Considérations posologiques 5

4.2 Dose recommandée et modification posologique 5

4.4 Administration 6

4.5 Dose oubliée 6

5 SURDOSAGE 6

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 7

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 7

7.1 Populations particulières 10

7.1.1 Femmes enceintes 10

7.1.2 Allaitement 10

7.1.3 Enfants 10

7.1.4 Personnes âgées 11

8 EFFETS INDÉSIRABLES 11

8.1 Aperçu des effets indésirables 11

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques 11

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques 16

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives 16
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché 16
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 17
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 17
9.3 Interactions médicament-comportement 17
9.4 Interactions médicament-médicament 17
9.5 Interactions médicament-aliment 18
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 19
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire 19
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 19
10.1 Mode d'action 19
10.2 Pharmacodynamie 19
10.3 Pharmacocinétique 21
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT 23
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES 24
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES 24
14 ESSAIS CLINIQUES 25
14.1 Essais cliniques par indication 25
15 MICROBIOLOGIE 38
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 38
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 40

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

FOSAMAX® (alendronate monosodique) est indiqué dans les cas suivants :

- Traitement de l'ostéoporose postménopausique
  - Dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique, FOSAMAX® accroît la masse osseuse et prévient les fractures, notamment à la hanche et à la colonne vertébrale (fractures-tassements).
- Traitement de l'ostéoporose chez l'homme
  - Dans le traitement de l'ostéoporose chez l'homme, FOSAMAX® accroît la masse osseuse et réduit la fréquence des fractures.
- Prévention de l'ostéoporose postménopausique[1]
  - Dans la prévention de l'ostéoporose postménopausique, l'alendronate monosodique peut être administré aux femmes ménopausées à risque chez qui l'objectif clinique est de préserver la masse osseuse et de réduire le risque de fracture.
- Traitement et prévention de l'ostéoporose cortisonique chez l'homme et la femme[1]
  - L'alendronate monosodique est indiqué pour le traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les hommes et les femmes qui reçoivent une glucocorticothérapie à une dose quotidienne équivalant à 7,5 mg ou plus de prednisone et qui ont une faible densité minérale osseuse.

[1] *Bien que l'alendronate soit encore offert sous forme de comprimés à 5 mg, 10 mg et 40 mg sur le marché, ce n'est plus le cas pour FOSAMAX®. Il peut être nécessaire d'utiliser d'autres produits à base d'alendronate monosodique pour obtenir la dose appropriée.*

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

1.1 Enfants

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

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 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 FOSAMAX® (voir 14 ESSAIS CLINIQUES).

2 CONTRE-INDICATIONS

FOSAMAX® est contre-indiqué chez les patients qui présentent :

- une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE;

- des anomalies œsophagiennes retardant la vidange de l'œsophage, telles une sténose ou une achalasie;
- une incapacité de rester debout ou assis, le dos droit, durant au moins 30 minutes;
- une hypocalcémie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);
- une insuffisance rénale lorsque la clairance de la créatinine est < 0,58 mL/s (< 35 mL/min) [voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance rénale].

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Les patients doivent prendre des suppléments de calcium et de vitamine D si l'apport alimentaire est insuffisant. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

- La durée optimale du traitement de l'ostéoporose au moyen de bisphosphonates n'a pas été déterminée. On doit réévaluer périodiquement chez chaque patient la nécessité de poursuivre le traitement en fonction des bienfaits et des risques potentiels de FOSAMAX®.

- Bien que l'alendronate puisse encore être offert sous forme de comprimés à 5 mg, 10 mg et 40 mg sur le marché, ce n'est plus le cas pour FOSAMAX®. Il peut être nécessaire d'utiliser d'autres produits à base d'alendronate monosodique pour obtenir la dose appropriée.

- Bien que l'alendronate puisse encore être offert sous forme de solution orale sur le marché, ce n'est plus le cas pour FOSAMAX®.

- Bien que l'on n'ait mené aucune étude dans le but d'évaluer précisément les effets résultant du remplacement d'un autre traitement médicamenteux contre l'ostéoporose par FOSAMAX®, aucun effet néfaste connu ou théorique n'a été souligné chez les patients ayant reçu d'autres médicaments contre l'ostéoporose.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

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

La posologie recommandée est de un comprimé à 70 mg, une fois par semaine ou de un comprimé à 10 mg, une fois par jour. Il est nécessaire d'utiliser d'autres produits à base d'alendronate monosodique pour obtenir cette dose.

- **Prévention de l'ostéoporose postménopausique**

La posologie recommandée est de 5 mg, une fois par jour. Il est nécessaire d'utiliser d'autres produits à base d'alendronate monosodique pour obtenir cette dose.

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

La posologie recommandée est de 5 mg, une fois par jour, sauf dans le cas des femmes ménopausées ne recevant pas d'œstrogènes, chez qui la posologie recommandée est de 10 mg, une fois par jour. Il est nécessaire d'utiliser d'autres produits à base d'alendronate monosodique pour obtenir cette dose.

Ajustement de la posologie

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients âgés (voir 1 INDICATIONS, 1.2 Personnes âgées).

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

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

4.4 Administration

FOSAMAX® doit être pris uniquement avec de l'eau ordinaire, au moins 30 minutes avant tout aliment solide ou liquide, ou tout autre médicament. D'autres boissons (y compris l'eau minérale), les aliments solides et certains médicaments réduisent l'absorption de FOSAMAX® (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Si l'intervalle est inférieur à 30 minutes, l'absorption de FOSAMAX® sera moindre et, par voie de conséquence, ses effets aussi.

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

Les comprimés FOSAMAX® ne doivent pas être croqués, sucés, coupés ou écrasés (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

4.5 Dose oubliée

Il faut aviser les patients que, s'ils oublient une dose du traitement hebdomadaire au moyen de FOSAMAX® à 70 mg, ils doivent la prendre le matin au lever, après s'être rendu compte de leur oubli. Ils ne doivent pas prendre deux doses le même jour. Ils doivent poursuivre le schéma posologique établi, qui est de une dose une fois par semaine, et prendre la dose suivante au jour normalement prévu.

5 SURDOSAGE

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

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

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé/70 mg/Chaque comprimé contient 91,37 mg d'alendronate monosodique trihydraté, soit l'équivalent de 70 mg d'alendronate sous la forme d'acide libre.	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose anhydre et stéarate de magnésium.

Le comprimé FOSAMAX® à 70 mg est blanc, ovale, non enrobé et porte le contour d'un os d'un côté et l'inscription 31 de l'autre.

FOSAMAX® est offert en plaquettes alvéolées de 4 comprimés.

Les comprimés FOSAMAX® ne renferment pas de gluten.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

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

Endocrinien/métabolisme

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

Comme FOSAMAX®, par ses effets favorables, accroît le contenu minéral de l'os, de faibles diminutions asymptomatiques des taux sériques de calcium et de phosphore peuvent survenir au cours du traitement chez les patients où le renouvellement de l'os était très rapide avant le traitement et chez les patients traités avec des corticostéroïdes puisque ces composés peuvent diminuer l'absorption du calcium.

Il est important d'assurer un apport suffisant en calcium et en vitamine D aux patients recevant des corticostéroïdes.

Gastro-intestinal

À l'instar des autres bisphosphonates, FOSAMAX® peut causer une irritation locale de la muqueuse des voies digestives supérieures.

Des effets indésirables au niveau de l'œsophage, tels une œsophagite, des érosions et des ulcères œsophagiens, suivis, dans de rares cas, d'une sténose ou d'une perforation de l'œsophage, ont été signalés chez des patients qui ont reçu FOSAMAX®. Dans certains cas, ces effets ont été sévères et ont nécessité l'hospitalisation du patient. Par conséquent, les médecins devraient demeurer à l'affût de tout signe ou symptôme évoquant un effet indésirable au niveau de l'œsophage, et avertir les patients d'interrompre immédiatement la prise de FOSAMAX® et de consulter un médecin en présence de dysphagie, d'odynophagie ou de douleurs rétrosternales, ou en cas d'apparition ou d'aggravation de brûlures d'estomac (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques et 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché).

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

En raison des effets irritants potentiels de FOSAMAX® sur la muqueuse des voies digestives supérieures et de l'aggravation possible des maladies sous-jacentes, il faut user de prudence lorsque ce médicament est administré à des patients atteints de troubles évolutifs des voies digestives supérieures, tels une dysphagie, des troubles œsophagiens (y compris un œsophage de Barrett connu), une gastrite, une duodénite ou des ulcères.

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

Musculo-squelettique

Fractures atypiques : Des fractures sous-trochantériennes, de l'extrémité supérieure de la diaphyse fémorale et d'autres os liées à des traumatismes de faible énergie ont été rapportées chez certains patients qui prenaient de l'alendronate depuis une longue période de temps (dans la plupart des cas, les fractures sont survenues 18 mois à 10 ans après l'instauration du traitement). Dans certains cas, il s'agissait de fractures de fatigue (dont certaines ont été signalées comme des fractures par insuffisance) qui sont survenues en l'absence de traumatisme apparent ou qui ont été causées par une force externe légère. Chez certains patients, une douleur prodromique, souvent associée à des signes radiologiques évoquant une fracture de fatigue, était présente dans la région atteinte durant les semaines ou les mois précédant la fracture complète. Dans environ le tiers des cas de fractures du fémur signalés, les fractures étaient bilatérales; par conséquent, le fémur controlatéral doit être

examiné chez les patients ayant subi une fracture de fatigue de la diaphyse fémorale. Une mauvaise guérison de ces fractures a également été signalée. Les patients chez qui l'on soupçonne une fracture de fatigue devraient faire l'objet d'une évaluation qui inclura la recherche des causes et des facteurs de risque de fractures de fatigue (p. ex., carence en vitamine D, malabsorption, glucocorticothérapie, arthrite ou fracture d'un membre inférieur, antécédents de fracture de fatigue, exercices intensifs ou accrus, diabète, consommation excessive d'alcool) et recevoir les soins orthopédiques appropriés. Il convient d'envisager l'arrêt du traitement au moyen de l'alendronate chez les patients victimes de fractures de fatigue, après une évaluation individuelle des bienfaits et des risques escomptés (voir 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché).

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

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

Ostéonécrose :

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

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

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

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

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

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

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

Ophtalmologique

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

Rénal

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

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes
Fertilité

L'effet de FOSAMAX® sur la fertilité humaine n'a pas été évalué. Les données des études menées chez les animaux sont incluses dans la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

FOSAMAX® ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes. FOSAMAX® n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes.

7.1.2 Allaitement

FOSAMAX® ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. On ignore si FOSAMAX® est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu.

7.1.3 Enfants

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

7.1.4 Personnes âgées

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

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

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

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

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

Traitement de l'ostéoporose

Femmes ménopausées :

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

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

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

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

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

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

Durant la période de prolongation de deux ans (quatrième et cinquième années de traitement) des deux études mentionnées précédemment, le profil d'innocuité global de FOSAMAX® à la posologie de 10 mg/jour a été semblable à celui noté avec le placebo durant les 3 premières années de

traitement. De plus, le taux d'interruption du traitement en raison d'effets indésirables observé chez les patientes traitées avec FOSAMAX® à raison de 10 mg/jour a été semblable à celui noté durant les trois premières années de l'étude.

Dans l'étude FIT (*Fracture Intervention Trial*), la fréquence d'interruption du traitement en raison d'effets indésirables cliniques a été de 9,1 % chez les 3 236 patientes traitées avec FOSAMAX® à raison de 5 mg par jour durant 2 ans, puis de 10 mg par jour durant une ou deux autres années, et de 10,1 % chez les 3 223 patientes ayant reçu un placebo.

Le taux d'interruption du traitement en raison d'effets indésirables au niveau des voies digestives supérieures a été de 3,2 % dans le groupe traité avec FOSAMAX®, comparativement à 2,7 % dans le groupe qui a reçu le placebo. Dans l'ensemble, le profil des effets indésirables a été semblable à celui qui a été observé dans d'autres études au cours desquelles FOSAMAX® a été administré à la dose de 5 mg ou de 10 mg par jour.

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

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

	FOSAMAX® 70 mg 1 fois/semaine n = 519 (%)	**FOSAMAX® 10 mg/jour n = 370 (%)**
Affections gastro-intestinales		
Douleur abdominale	3,7	3,0
Dyspepsie	2,7	2,2
Régurgitation acide	1,9	2,4
Nausées	1,9	2,4
Distension abdominale	1,0	1,4
Constipation	0,8	1,6
Flatulences	0,4	1,6
Gastrite	0,2	1,1
Ulcère gastrique	0,0	1,1
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		
Douleurs musculo-squelettiques (os, muscles ou articulations)	2,9	3,2
Crampes musculaires	0,2	1,1

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

Hommes :

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

Autres études chez l'homme et la femme :

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

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

Prévention de l'ostéoporose postménopausique

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

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

	FOSAMAX® 5 mg/jour n = 642 (%)	**Placebo n = 648 (%)**
Affections gastro-intestinales		
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

	FOSAMAX® 5 mg/jour n = 642 (%)	Placebo n = 648 (%)
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		
Douleurs musculo-squelettiques (os, muscles ou articulations)	2,9	3,2
Crampes musculaires	0,2	1,1

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

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

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

Traitement et prévention de l'ostéoporose cortisonique

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

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

	FOSAMAX® 10 mg/jour n = 157 (%)	FOSAMAX® 5 mg/jour n = 161 (%)	Placebo n = 159 (%)
Affections gastro-intestinales			
Douleur abdominale	3,2	1,9	0,0
Régurgitation acide	2,5	1,9	1,3
Constipation	1,3	0,6	0,0
Mélæna	1,3	0,0	0,0
Nausées	0,6	1,2	0,6
Diarrhée	0,0	0,0	1,3
Affections du système nerveux/ affections psychiatriques			
Céphalées	0,6	0,0	1,3

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

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

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée et érythème

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

Effets indésirables observés dans les essais cliniques

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

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

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

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation de FOSAMAX® :

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

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

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

Affections musculo-squelettiques : douleurs osseuses, articulaires ou musculaires, parfois sévères ou invalidantes; œdème articulaire, fractures de la diaphyse fémorale et d'autres os liées à des traumatismes de faible énergie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

[1] P : phosphore élément

Affection du système nerveux : étourdissements, vertiges, dysgueusie

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée (parfois accompagnée de photosensibilité), prurit, alopécie; réactions cutanées sévères, notamment syndrome de Stevens-Johnson et épidermolyse bulleuse toxique

Affections oculaires et affections de l'oreille et du labyrinthe : uvéite, sclérite ou épisclérite; ostéonécrose du conduit auditif externe (cholestéatome)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

9.3 Interactions médicament-comportement

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 6 – Interactions avec l'alendronate monosodique

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Suppléments de calcium, antiacides, autres cations polyvalents et autres médicaments administrés par voie orale		Inhibition de l'absorption de l'alendronate	Il faut attendre au moins une demi-heure après la prise de FOSAMAX® avant de prendre un autre médicament par voie orale.
Ranitidine	EC	Double la biodisponibilité de l'alendronate administré par voie orale	On ne connaît pas encore la portée clinique de cette biodisponibilité accrue, et l'on ne sait pas non plus si l'administration d'antagonistes des récepteurs H_2 par voie orale permettrait d'obtenir une hausse semblable.

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

Légende : EC = essai clinique

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

Dans les études cliniques, la fréquence des effets indésirables au niveau des voies digestives supérieures a été plus élevée chez les patients traités quotidiennement avec FOSAMAX® à des doses supérieures à 10 mg qui recevaient conjointement des préparations d'AAS. Ce phénomène n'a toutefois pas été observé lors d'une étude avec le comprimé FOSAMAX® à 70 mg à prise hebdomadaire.

FOSAMAX® peut être administré avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Lors d'une étude clinique contrôlée de trois ans (n = 2 027) durant laquelle la majorité des patientes ont reçu un traitement concomitant avec des AINS, la fréquence des effets indésirables au niveau des voies digestives supérieures observée dans le groupe traité avec FOSAMAX® à raison de 5 mg ou de 10 mg par jour a été semblable à celle qui a été notée dans le groupe placebo.

Toutefois, comme l'utilisation d'AINS est liée à une irritation gastro-intestinale, il faut user de prudence lorsqu'on administre ces médicaments conjointement avec FOSAMAX®.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les aliments et les boissons autres que l'eau ordinaire peuvent réduire de façon importante l'absorption et l'efficacité de l'alendronate. FOSAMAX® doit être pris uniquement avec de l'eau ordinaire, au moins 30 minutes avant tout aliment solide ou liquide, ou tout autre médicament (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les herbes médicinales peuvent nuire à l'absorption de l'alendronate. FOSAMAX® doit être pris au moins 30 minutes avant tout produit à base d'herbes médicinales. Voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

10.2 Pharmacodynamie

L'alendronate est un bisphosphonate qui se lie à l'hydroxyapatite présente dans le tissu osseux et inhibe de façon spécifique l'activité des ostéoclastes, les cellules responsables de la résorption osseuse. L'alendronate réduit l'ostéorésorption sans influencer directement la formation osseuse, quoique celle-ci finisse par diminuer, du fait que le renouvellement de l'os est réalisé par l'étroite interdépendance des phénomènes de résorption et de formation.

Ostéoporose postménopausique

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

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

Le traitement à long terme de l'ostéoporose avec FOSAMAX®, administré à la posologie de 10 mg par jour pendant une période allant jusqu'à 5 ans, a réduit l'excrétion urinaire des marqueurs biologiques de l'ostéorésorption, soit la désoxypyridinoline et les N-télopeptides assurant les liaisons intermoléculaires du collagène de type I, d'environ 50 % et 70 %, respectivement, ramenant ainsi le taux de ces marqueurs à des valeurs semblables à celles qu'on observe chez des femmes non ménopausées en bonne santé. Des réductions similaires ont été observées chez des patientes qui ont reçu FOSAMAX® à la dose de 5 mg par jour dans le cadre d'études sur la prévention de l'ostéoporose. Le ralentissement de la résorption osseuse évoqué par ces marqueurs était évident un mois à peine après le début du traitement avec FOSAMAX® et a atteint, après 3 à 6 mois, un plateau qui s'est maintenu pendant toute la durée du traitement. Dans les études sur le traitement de l'ostéoporose où FOSAMAX® a été administré à la posologie de 10 mg par jour, les taux des marqueurs de l'ostéoformation ont diminué, la réduction ayant été d'environ 50 % dans le cas de l'ostéocalcine et de la phosphatase alcaline de l'os et d'environ 25 % à 30 % dans le cas de la phosphatase alcaline sérique totale. Ces taux se sont stabilisés après 6 à 12 mois. Dans les études sur la prévention de l'ostéoporose où FOSAMAX® a été administré à la posologie de 5 mg par jour, le taux d'ostéocalcine et le taux sérique de phosphatase alcaline totale ont diminué d'environ 40 % et 15 %, respectivement. Des réductions similaires de la vitesse du renouvellement osseux ont été observées chez des femmes qui ont reçu FOSAMAX® à raison de 70 mg une fois par semaine pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique, dans le cadre d'une étude de un an. Ces données indiquent que la vitesse de renouvellement de l'os a atteint un nouvel état d'équilibre, malgré l'accumulation graduelle de l'alendronate dans le tissu osseux.

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

Ostéoporose chez l'homme

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

Ostéoporose cortisonique

L'utilisation prolongée de corticostéroïdes est souvent liée à l'apparition d'une ostéoporose et de fractures ostéoporotiques (en particulier au niveau des vertèbres, de la hanche et des côtes).

Ce problème survient autant chez les hommes que chez les femmes de tout âge. L'ostéoporose est imputable à une inhibition de l'ostéoformation et à une intensification de l'ostéorésorption qui ont pour effet d'entraîner une perte osseuse nette. Or, l'alendronate réduit la résorption osseuse sans inhiber directement la formation osseuse.

Dans des études cliniques échelonnées sur une période allant jusqu'à 2 ans, FOSAMAX® administré à la dose de 5 mg et de 10 mg par jour a réduit d'environ 60 % le taux des N-télopeptides assurant les liaisons intermoléculaires du collagène de type I (un marqueur de la résorption osseuse). Aux mêmes doses, le médicament a aussi entraîné une réduction de la phosphatase alcaline de l'os et de la phosphatase alcaline sérique totale (deux marqueurs de la formation osseuse) d'environ 15 % à 30 % et 8 % à 18 %, respectivement. Par son action inhibitrice sur l'ostéorésorption, FOSAMAX®, à la dose de 5 mg ou de 10 mg par jour, a causé une réduction asymptomatique d'environ 1 % à 2 % du taux sérique de calcium et d'environ 1 % à 8 % du taux sérique de phosphore.

10.3 Pharmacocinétique

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

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

Absorption

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

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

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

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

Distribution

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

Métabolisme

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

Élimination

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

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants :** La biodisponibilité de l'alendronate administré par voie orale à des enfants (de 4 à 16 ans) atteints d'ostéogenèse imparfaite a été semblable à celle observée chez les adultes; cependant FOSAMAX® n'est pas indiqué chez les enfants (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).
- **Personnes âgées :** La biodisponibilité et l'élimination (excrétion urinaire) chez des patients âgés (≥ 65 ans) ont été semblables à celles observées chez des patients plus jeunes. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie dans ce groupe d'âge (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- **Sexe :** La biodisponibilité d'une dose d'alendronate administrée par voie intraveineuse et la proportion de cette dose excrétée dans l'urine ont été similaires chez l'homme et la femme.
- **Origine ethnique :** Aucune étude n'a été effectuée dans le but d'évaluer les différences entre les races en ce qui a trait à la pharmacocinétique du médicament.

- **Insuffisance hépatique :** Comme les données indiquent que l'alendronate n'est pas métabolisé ni excrété dans la bile, aucune étude n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez ces derniers.
- **Insuffisance rénale :** Selon les résultats d'études précliniques menées chez des rats, la quantité de médicament retrouvée dans le plasma, les reins, la rate et les tibias a augmenté progressivement chez les sujets atteints d'insuffisance rénale. Chez des témoins en bonne santé, la quantité de médicament qui n'est pas absorbée par le tissu osseux est rapidement excrétée dans l'urine. Aucun signe de saturation concernant le captage du médicament par le tissu osseux n'a été noté après un traitement de 3 semaines au cours duquel des doses cumulatives de 35 mg/kg avaient été administrées par voie intraveineuse à de jeunes rats mâles. Bien qu'il n'existe aucune donnée clinique sur l'élimination rénale de l'alendronate chez les patients présentant une insuffisance rénale, on peut s'attendre, d'après les résultats obtenus chez l'animal, à ce que l'élimination rénale du médicament soit diminuée chez ces patients. En conséquence, on peut également anticiper une accumulation plus importante d'alendronate dans le tissu osseux chez les patients qui présentent une insuffisance rénale. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine comprise entre 0,58 et 1 mL/s [35 et 60 mL/min]). FOSAMAX® est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 0,58 mL/s [< 35 mL/min]). Voir 2 CONTRE-INDICATIONS.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Entreposer à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

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

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

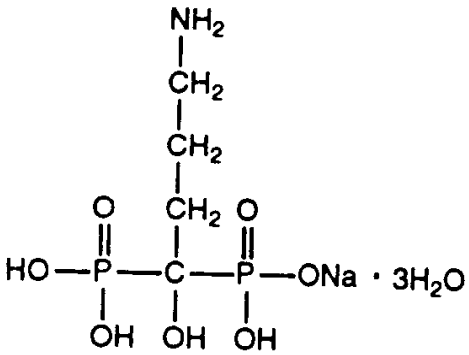
Substance pharmaceutique

Nom propre : alendronate monosodique

Nom chimique : FOSAMAX® renferme de l'alendronate monosodique dont le nom chimique est : sel monosodique trihydraté de l'acide (4-amino-1-hydroxybutylidène) bisphosphonique.

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

Formule de structure :



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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Traitement de l'ostéoporose postménopausique

Tableau 8 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombres de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
PN035	Étude de prolongation multicentrique, contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et à double insu, menée en mode parallèle	PBO FOS 5 mg FOS 10 mg FOS 20/5 mg ORALE 3 ans	478	45 à 82	Femmes
PN037	Étude de prolongation multicentrique, contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et à double insu, menée en mode parallèle	PBO FOS 5 mg FOS 10 mg FOS 20/5 mg ORALE 3 ans	516	44 à 84	Femmes
PN041	Étude à répartition aléatoire et à double insu, menée en mode parallèle	PB0 FOS 10 mg FOS 20 mg CTs ORALE 2 ans	286	48 à 76	Femmes
PN118	Étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu	FOS 10 mg FOS 35 mg (2 fois par semaine) FOS 70 mg (1 fois par semaine) ORALE 1 an	1 258	42 à 95	Femmes

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombres de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
PN026	Étude multicentrique, contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et à double insu, menée en mode parallèle	PBO FOS 5 mg FOS 10 mg FOS 20 mg/PBO FOS 40 mg/PBO FOS 40 mg/2,5 mg ORALE 2 (+1* ans)	188	42 à 75	Femmes
PN054	Étude contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et à double insu, menée en mode parallèle	PBO FOS 1 mg FOS 2,5 mg FOS 5 mg ORALE 2 ans	359	59 à 85	Femmes
FIT 1	Étude à répartition aléatoire, contrôlée par placebo	PBO FOS 10 mg ORALE 3 ans	2 027	55 à 81	Femmes
FIT 2	Étude à répartition aléatoire, contrôlée par placebo	PBO FOS 10 mg ORALE 4 ans	4 432	55 à 80	Femmes
PN072	Étude multicentrique, contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et à double insu	FOS 10 mg + œstrogènes conjugués (0,625 mg) OU œstrogènes conjugués (0,625 mg) OU PBO OU FOS 10 mg ORALE 2 ans	425	42 à 82	Femmes

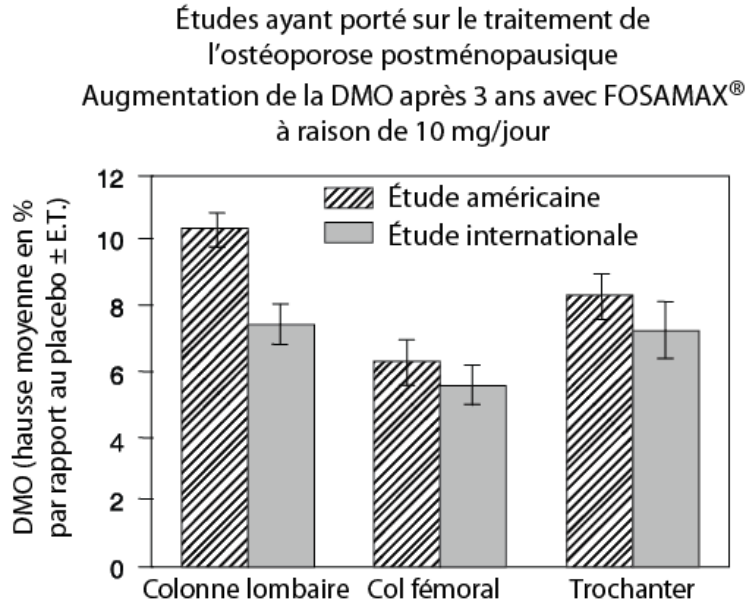
N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombres de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
PN097	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à triple insu, contrôlée par placebo, menée en mode parallèle	FOS 10 mg/jour + HTS (œstrogène + progestatif) OU PBO/HTS ORALE 1 an	428	40 à 84	Femmes

CTs = calcitonine de saumon intranasale 100 UI/jour; FOS =alendronate (mg/jour); FOS 20/5 = alendronate 20 mg pendant 2 ans suivi de 5 mg pendant 1 an; FOS 20/PBO, FOS 40/PBO = alendronate 20 ou 40 mg pendant 1 an suivi du placebo pendant 1 an; FOS 40/2,5 = alendronate 40 mg pendant 3 mois suivi de 2,5 mg pendant 21 mois; PBO = placebo

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

Effets sur la densité minérale osseuse

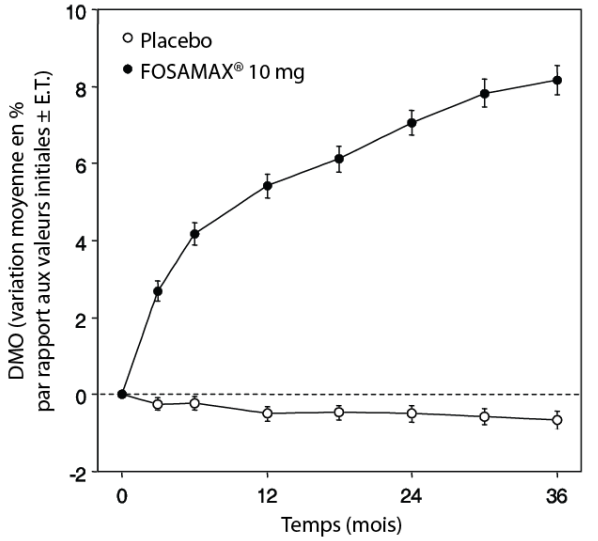
L'efficacité de FOSAMAX®, administré à raison de 10 mg une fois par jour à des femmes ménopausées de 44 à 84 ans atteintes d'ostéoporose (densité minérale osseuse [DMO] de la colonne lombaire inférieure par au moins 2 écarts types [É.T.] à la valeur moyenne observée avant la ménopause), a été démontrée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



D’après les résultats regroupés de ces études, après 3 ans, la DMO de la colonne lombaire, du col fémoral et du trochanter a subi une baisse significative (de l’ordre de 0,65 % à 1,16 %) chez les patientes recevant un placebo. Par contre, des augmentations très significatives par rapport aux valeurs initiales et aux valeurs notées avec le placebo ont été obtenues pour chacun des sites de mesure et dans chacune des études chez les patientes qui avaient reçu FOSAMAX® à la posologie de 10 mg par jour. La DMO du squelette entier a aussi augmenté de façon significative dans les deux études, ce qui laisse penser que les augmentations de la masse osseuse du rachis et de la hanche n’ont pas eu lieu au détriment d’autres régions du squelette. L’augmentation de la DMO a été perceptible après à peine trois mois de traitement et s’est accrue pendant les trois ans de l’étude (les résultats à la colonne lombaire sont présentés dans la figure qui suit). Durant la période de prolongation de deux ans de ces études, le traitement avec FOSAMAX® à la posologie de 10 mg par jour a entraîné des augmentations soutenues de la DMO de la colonne lombaire et du trochanter (augmentations additionnelles absolues de 0,94 % à la colonne lombaire et de 0,88 % au trochanter entre la troisième et la cinquième année).

Cependant, la DMO n’a pas diminué au col fémoral, à l’avant-bras et pour l’ensemble du squelette. Ces données montrent que FOSAMAX® renverse le cours de l’ostéoporose. Par ailleurs, l’efficacité de FOSAMAX® n’a pas été influencée par l’âge, la race, la vitesse initiale de renouvellement de l’os, l’état de la fonction rénale et l’utilisation concomitante de divers médicaments couramment prescrits.

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



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

L’équivalence thérapeutique de FOSAMAX® à 70 mg une fois par semaine (n = 519) et de FOSAMAX® à 10 mg une fois par jour (n = 370) a été démontrée dans une étude multicentrique de un an menée

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

Effets de l'arrêt du traitement

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

Effets sur la fréquence des fractures

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

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

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

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

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

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

Tableau 9 – Effets de FOSAMAX® sur la fréquence des fractures

Volet de trois ans de l'étude FIT (patientes présentant une fracture vertébrale au départ)

Patientes ayant présenté :	% de patientes		Réduction (%) de la fréquence des fractures
	FOSAMAX® (n = 1 022)	Placebo (n = 1 005)	
Fractures vertébrales (décelées à la radiographie)†			
≥ 1 nouvelle fracture vertébrale	7,9	15,0	47***
≥ 2 nouvelles fractures vertébrales	0,5	4,9	90***
Fractures douloureuses (manifestes)			
≥ 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*

† Nombre de patientes évaluables relativement aux fractures vertébrales : FOSAMAX®, n = 984; placebo, n = 966

* $p < 0,05$

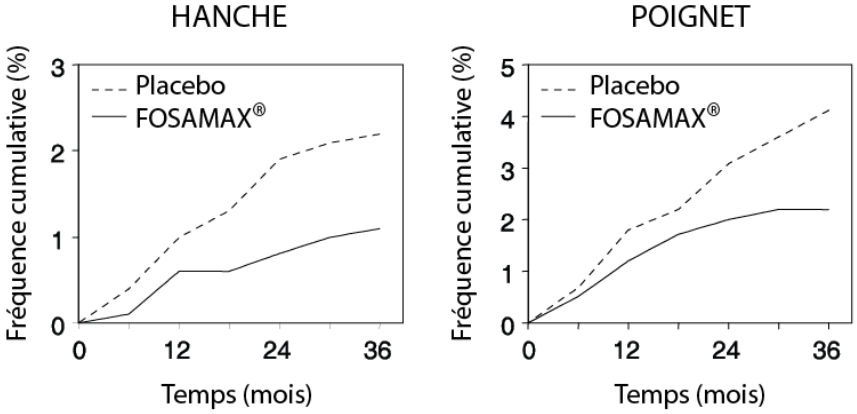
** $p < 0,01$

*** $p < 0,001$

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

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

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



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

Cette étude à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo, regroupant 4 432 patientes (FOSAMAX®, n = 2 214; placebo, n = 2 218), a permis de confirmer l'efficacité de FOSAMAX® pour réduire la fréquence des fractures. Cette étude visait à recruter des femmes atteintes d'ostéoporose, c'est-à-dire dont la DMO du col fémoral au départ était inférieure d'au moins 2 écarts types à la moyenne observée chez les femmes jeunes. Cependant, après révision des valeurs de la DMO du col fémoral en fonction des valeurs de référence, on a constaté que 31 % des patientes ne répondaient pas au critère d'admission. L'étude a donc été menée chez des femmes atteintes d'ostéoporose et chez des femmes qui ne l'étaient pas. Les résultats obtenus chez les patientes atteintes d'ostéoporose sont présentés au tableau suivant.

Tableau 10 – Effets de FOSAMAX® sur la fréquence des fractures chez des patientes atteintes d'ostéoporose[†]

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

Patientes ayant présenté :	% de patientes		Réduction (%) de la fréquence des fractures
	FOSAMAX® (n = 1 545)	Placebo (n = 1 521)	
≥ 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 au départ inférieure d'au moins 2 É.T. à la moyenne observée chez les femmes jeunes

[††] Nombre de femmes évaluables relativement aux fractures vertébrales : FOSAMAX®, n = 1 426; placebo, n = 1 428

[†††] Non significatif

** p = 0,01

*** p < 0,001

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

Résultats regroupés des deux volets de l'étude FIT

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

Tableau 11 – Effets de FOSAMAX® sur la fréquence des fractures

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

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

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

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

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

[‡] Non significatif

[‡‡] $p = 0,059$

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

*** $p < 0,001$

Concordance des résultats sur la fréquence des fractures

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

des fractures vertébrales, indépendamment de la présence de fractures vertébrales avant le début de l'étude.

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

Histologie de l'os

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

Traitement de l'ostéoporose chez l'homme

Tableau 12 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques

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

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

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

Une étude multicentrique de deux ans, menée à double insu et contrôlée par placebo, portant sur le comprimé FOSAMAX® à 10 mg administré une fois par jour a été réalisée auprès de 241 hommes âgés de 31 à 87 ans (moyenne de 63 ans). Après deux ans, les hausses moyennes de la DMO observées chez les hommes qui avaient reçu FOSAMAX® à raison de 10 mg par jour, comparativement aux valeurs notées dans le groupe placebo, ont été de 5,3 % à la colonne lombaire, de 2,6 % au col fémoral, de 3,1 % au trochanter et de 1,6 % pour l'ensemble du squelette (toutes les valeurs $p \leq 0,001$). Conformément aux résultats obtenus dans des études plus vastes réalisées chez des femmes ménopausées, FOSAMAX® à raison de 10 mg par jour a réduit la fréquence des nouvelles fractures vertébrales (évaluées par radiographie quantitative), comparativement au placebo (0,8 % et 7,1 %,

respectivement; p = 0,017), et a également permis de diminuer l'ampleur de la réduction de la taille (-0,6 et -2,4 mm, respectivement; p = 0,022) chez ces hommes.

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

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

Prévention de l'ostéoporose postménopausique

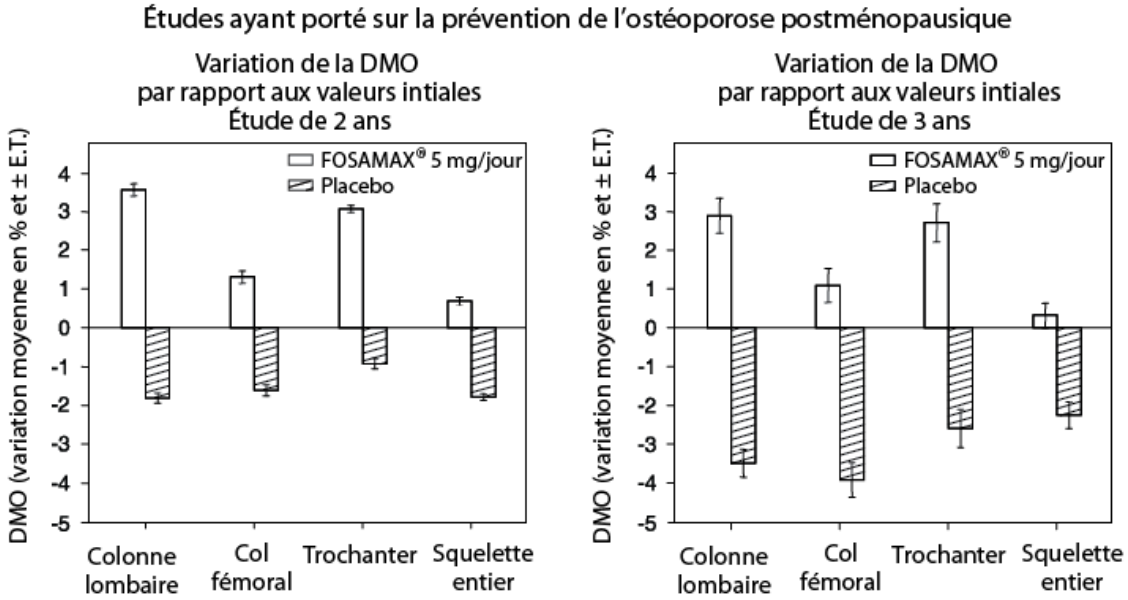
Tableau 13 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
PN055	Étude à double insu, contrôlée par placebo	PBO FOS 2,5 mg FOS 5 mg Œstrogène/progestatif ORALE 2 ans	1 609	44 à 60	Femmes
PN029	Étude multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo et menée en mode parallèle	PBO FOS 1 mg FOS 5 mg FOS 10 mg FOS 20 mg/PBO ORALE 3 ans	447	40 à 60	Femmes

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

La prévention de la perte osseuse a été mise en évidence dans deux études contrôlées par placebo et menées à double insu auprès de femmes ménopausées de 40 à 60 ans. L'une de ces études, de deux ans, comptait 1 609 patientes (FOSAMAX® à raison de 5 mg par jour, n = 498) ménopausées depuis au moins 6 mois, admises indépendamment de la valeur initiale de la DMO. L'autre étude englobait 447 patientes (FOSAMAX® à raison de 5 mg par jour, n = 88) ménopausées depuis 6 mois à 3 ans,

évaluées durant une période pouvant atteindre trois ans. Comme on s'y attendait, une réduction de la DMO d'environ 1 % par année au niveau de la colonne vertébrale, de la hanche (col fémoral et trochanter) et du squelette entier a été observée chez les patientes ayant reçu un placebo. Par contre, FOSAMAX® administré à la posologie de 5 mg par jour s'est révélé efficace pour prévenir la perte osseuse et a entraîné une augmentation hautement significative de la masse osseuse à chacun de ces sites (voir les figures ci-après). En outre, par rapport au placebo, FOSAMAX® administré à la posologie de 5 mg par jour a réduit de moitié environ la vitesse de la perte osseuse au niveau de l'avant-bras. Enfin, l'efficacité de FOSAMAX® à 5 mg par jour a été sensiblement la même dans la population étudiée, quels que soient l'âge, la période écoulée depuis la ménopause, la race et le rythme initial du remaniement osseux.



Histologie de l'os

Une biopsie osseuse pratiquée chez 28 patientes après trois ans de traitement avec FOSAMAX® à des doses pouvant atteindre 10 mg par jour a montré que l'os était normal sur le plan histologique.

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

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

Les effets que procure sur la DMO l'ajout de FOSAMAX® (pendant au moins un an) à une hormonothérapie substitutive (œstrogènes ± progestatif) à doses fixes ont été évalués dans le cadre d'une étude de un an, menée à double insu et contrôlée par placebo, réalisée chez des femmes

atteintes d'ostéoporose postménopausique (n = 428). Ainsi, l'adjonction de FOSAMAX® à raison de 10 mg une fois par jour à une hormonothérapie substitutive a produit, après un an, une hausse significativement plus marquée de la DMO de la colonne lombaire (3,7 %), comparativement à l'hormonothérapie substitutive administrée seule (1,1 %).

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

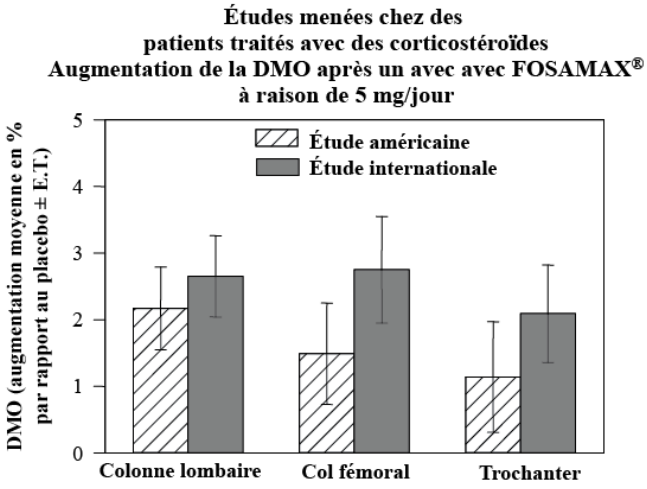
Traitement et prévention de l'ostéoporose cortisonique chez l'homme et la femme

Tableau 14 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
PN082	Étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, posologies diverses	PBO FOS 2,5 mg FOS 5 mg FOS 10 mg 7,5 mg/jour de prednisone ou l'équivalent ORALE 48 semaines	328	17 à 79	Hommes Femmes
PN083	Étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, posologies diverses	PBO FOS 5 mg FOS 10 mg 7,5 mg/jour de prednisone ou l'équivalent ORALE 48 semaines	232	19 à 83	Hommes Femmes

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

L'efficacité de FOSAMAX® administré à la dose de 5 mg ou de 10 mg, une fois par jour, à des hommes et à des femmes recevant un traitement avec un corticostéroïde (au moins 7,5 mg de prednisone par jour ou l'équivalent) a été mise en évidence dans deux études multicentriques (l'une américaine et l'autre internationale [dans lesquelles FOSAMAX® a également été administré à la dose de 2,5 mg/jour]) de un an, menées à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlées par placebo, dont les plans expérimentaux étaient presque identiques. Ces études comptaient 560 patients de 17 à 83 ans. Pendant la durée de ces études, les patients ont reçu des suppléments de calcium et de vitamine D. La figure suivante montre les augmentations moyennes, par rapport au placebo, de la DMO de la colonne lombaire, du col fémoral et du trochanter chez les patients qui ont reçu FOSAMAX® à la dose de 5 mg par jour dans chacune des deux études.



D'après les résultats regroupés des deux études, une augmentation significative de la DMO à tous les sites indiqués a été observée après un an de traitement chez les patients qui avaient reçu FOSAMAX® à la dose de 5 mg ou de 10 mg par jour par rapport au groupe placebo. Chez les patients qui ont reçu un placebo, on a observé une diminution significative de la DMO au col fémoral (1,2 %) et, à un degré moindre, à la colonne lombaire et au trochanter. La DMO du squelette entier n'a pas été modifiée durant le traitement avec FOSAMAX® administré à raison de 5 mg ou de 10 mg par jour. Comparativement au placebo, les augmentations de la DMO obtenues avec FOSAMAX® à la dose de 10 mg par jour ont été supérieures à celles observées avec FOSAMAX® à la dose de 5 mg par jour, mais seulement chez les femmes ménopausées qui ne recevaient pas d'œstrogènes, et ce, à la colonne lombaire (4,1 % *vs* 1,6 %) et au trochanter (2,8 % *vs* 1,7 %), mais non aux autres sites évalués. FOSAMAX® s'est révélé efficace, quelles que soient la dose du corticostéroïde administrée ou la durée de la corticothérapie. En outre, l'efficacité de FOSAMAX® a été sensiblement la même indépendamment de l'âge (< 65 ans *vs* ≥ 65 ans), de la race (blanche *vs* autres races), du sexe, de la maladie sous-jacente, de la valeur initiale de la DMO et de la vitesse du remaniement osseux, et de la prise concomitante d'autres médicaments couramment utilisés.

Histologie de l'os

Une biopsie osseuse pratiquée chez 49 patients après un an de traitement avec FOSAMAX® à des doses pouvant atteindre 10 mg par jour a montré que l'os était normal sur le plan histologique.

Des 560 patients initialement admis à ces études, 208 sujets qui continuaient à prendre au moins 7,5 mg de prednisone par jour ou l'équivalent ont poursuivi leur traitement dans le cadre d'une étude de prolongation de un an réalisée à double insu. Après deux ans de traitement, la DMO de la colonne vertébrale a augmenté de 3,7 % et de 5,0 % avec FOSAMAX® à raison de 5 mg et de 10 mg par jour, respectivement, par rapport à la valeur observée avec le placebo. Une augmentation importante de la DMO (comparativement aux valeurs observées avec le placebo) a également été notée au col fémoral, au trochanter et dans le squelette entier.

Après un an, 2,3 % des patients traités avec FOSAMAX® à raison de 5 mg ou de 10 mg par jour (données regroupées) ont présenté une nouvelle fracture vertébrale, comparativement à 3,7 % de ceux qui ont reçu le placebo (différence non significative). Cependant, chez les patients qui ont poursuivi l'étude pendant une deuxième année, FOSAMAX® (données regroupées : groupes recevant 5 mg ou 10 mg pendant deux ans ou encore 2,5 mg pendant un an suivis de 10 mg pendant un an) a

entraîné une réduction significative du pourcentage de patients qui ont subi une nouvelle fracture vertébrale (0,7 % avec FOSAMAX® *vs* 6,8 % avec le placebo).

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

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

Toxicité chronique

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

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

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

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

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

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

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

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

℞FOSAMAX®

comprimés d'alendronate monosodique

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

Pourquoi FOSAMAX est-il utilisé?

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

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

Comment FOSAMAX agit-il?

FOSAMAX renferme un ingrédient médicinal appelé alendronate monosodique. L'alendronate monosodique appartient à la classe des biphosphonates, qui sont des médicaments non hormonaux. Les biphosphonates sont semblables à une molécule fabriquée naturellement dans votre corps qui décompose le tissu osseux. L'alendronate se lie aux récepteurs dans votre corps pour empêcher la dégradation des os. Ce processus contribue également à la reconstruction des os.

Quels sont les ingrédients dans FOSAMAX?

Ingrédient médicinal : alendronate monosodique.

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

FOSAMAX est disponible sous la forme posologique suivante :

FOSAMAX est offert en comprimé à 70 mg.

Ne prenez pas FOSAMAX si :

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

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

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

Autres mises en garde à connaître :

<u>Troubles gastro-intestinaux</u>

Si vous prenez FOSAMAX de façon incorrecte, vous risquez d'avoir des irritations à l'œsophage. Cessez de prendre FOSAMAX et consultez votre professionnel de la santé si vous éprouvez des difficultés ou de la douleur lorsque vous avalez, des douleurs à la poitrine ou au sternum ou en cas d'apparition ou d'aggravation de brûlures d'estomac. Pour éviter les irritations à l'œsophage et permettre au médicament d'atteindre l'estomac, suivez les instructions suivantes :

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

Troubles touchant les muscles et les os

Les médicaments tels que FOSAMAX peuvent provoquer de graves douleurs osseuses, articulaires ou musculaires. Ces symptômes peuvent être soulagés à l'arrêt du traitement. Un traitement à long terme au moyen de FOSAMAX peut provoquer des fractures de stress (traumatisme répétitif) ou des fractures à basse énergie (chutes depuis la position debout). Si vous avez une douleur nouvelle ou inhabituelle dans la hanche, la cuisse ou tout autre os, communiquez avec votre professionnel de la santé. Votre professionnel de la santé :

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

Affections oculaires

Les médicaments tels que FOSAMAX peuvent causer des problèmes visuels. Différentes parties de votre œil peuvent présenter une inflammation ou vous pouvez contracter une infection aux yeux. Votre professionnel de la santé peut cesser votre traitement s'il constate des symptômes d'inflammation.

Atteinte de la structure osseuse de l'oreille

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

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Ne prenez pas FOSAMAX si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Changements dans le style de vie

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

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

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec FOSAMAX :

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

après avoir pris FOSAMAX avant de consommer des produits à base de plantes, des aliments ou des boissons.

Comment prendre FOSAMAX :

- Prenez toujours FOSAMAX exactement comme votre professionnel de la santé vous a dit de le faire. Si vous avez des doutes à ce sujet, consultez votre professionnel de la santé.
- Il est important que vous continuiez à prendre FOSAMAX aussi longtemps que votre professionnel de la santé vous le prescrit.
- Votre professionnel de la santé pourrait vous demander de prendre du calcium et de la vitamine D pendant votre traitement avec FOSAMAX.

Dose habituelle :

Prenez un comprimé FOSAMAX une fois par semaine.

Observez rigoureusement les règles suivantes :

1. Choisissez le jour de la semaine qui vous convient le mieux et, chaque semaine, prenez un comprimé FOSAMAX ce jour-là.

2. Après le lever et avant de prendre tout aliment liquide ou solide ou tout autre médicament, avalez votre comprimé FOSAMAX avec de l'eau ordinaire uniquement (200 à 250 mL). **Vous ne devez PAS couper, sucer, écraser ni croquer le comprimé.** Pour vous assurer que FOSAMAX est absorbé par votre corps, **NE** prenez **PAS** FOSAMAX avec :

   - de l'eau minérale;
   - du café ou du thé;
   - du jus.

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

3. Après avoir pris FOSAMAX, ne vous allongez pas – vous pouvez marcher ou demeurer debout ou assis, le dos droit – durant au moins 30 minutes. Vous ne devez pas non plus vous allonger jusqu'à ce que vous ayez pris le premier repas de la journée.

4. NE prenez PAS FOSAMAX au coucher ni avant le lever. Ces mesures permettent :

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

5. Après avoir pris FOSAMAX, attendez au moins 30 minutes avant de prendre tout aliment solide ou liquide, ou tout autre médicament. Cela comprend les antiacides, les suppléments de calcium et les vitamines. FOSAMAX est efficace seulement si vous le prenez l'estomac vide.

6. Si vous commencez à avoir de la difficulté à avaler, des douleurs lorsque vous avalez ou des douleurs à la poitrine, ou si des brûlures d'estomac apparaissent ou s'aggravent, cessez immédiatement de prendre FOSAMAX et communiquez avec votre professionnel de la santé.

Surdosage :

Si vous prenez trop de FOSAMAX, buvez un grand verre de lait et communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé. Ne vous faites pas vomir et ne vous allongez pas.

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

Dose oubliée :

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à FOSAMAX?

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

- Troubles digestifs
  - Reflux gastrique
  - Ballonnements
  - Constipation
  - Diarrhée
  - Flatulences excessives
  - Nausées
  - Maux d'estomac
  - Vomissements
- Étourdissements, vertiges ou altération du goût
- Symptômes ressemblant à ceux de la grippe (accompagnés de fièvre dans de rares cas) ou sensation de malaise général
- Enflure aux articulations ou enflure des mains ou des jambes.
- Manque ou perte de force
- Des ulcères buccaux ont été notés chez des patients qui avaient croqué les comprimés ou les avaient laissés se dissoudre dans la bouche.
- Crampes musculaires ou douleurs
- Affections cutanées :
  - Éruption cutanée qui peut être aggravée par la lumière du soleil
  - Perte de cheveux
  - Démangeaisons

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
PEU COURANTS			
Des réactions allergiques, telles : – urticaire – enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge – difficulté à respirer ou à avaler			√
Douleurs sévères aux os, aux articulations ou aux muscles		√	
Douleur nouvelle ou inhabituelle dans la hanche ou la cuisse		√	
Inflammation ou ulcères à l'œsophage causant : – douleurs à la poitrine – brûlures d'estomac – difficulté à avaler ou des douleurs lorsque vous avalez			√
Inflammation à l'estomac, ulcères d'estomac ou tout autre ulcère gastroduodénal, parfois associés à la présence de selles noirâtres ou contenant du sang			√
Troubles au niveau des mâchoires associés à un retard de guérison ou à une infection, survenant souvent à la suite de l'extraction d'une dent			√
Inflammation oculaire associée à une douleur oculaire, une rougeur oculaire, une sensibilité à la lumière ou une baisse de la vision			√
Syndrome de Steven-Johnson et pemphigoïde bulleuse (réactions cutanées graves) : rougeurs, formation de cloques ou desquamation sur de grandes étendues de peau			√
Hypocalcémie : – engourdissements ou picotements autour de la bouche ou dans les mains ou les pieds – spasmes musculaires au niveau du visage, des mains ou des pieds			√
RARE			
Mal d'oreille persistant		√	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Douleur nouvelle ou inhabituelle dans un os autre que celui de la cuisse		√	

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

Déclaration des effets secondaires

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

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

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

Entreposage :

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

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

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

Pour en savoir davantage au sujet de FOSAMAX :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html) ou le site Web d'Organon Canada (www.organon.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-820-5468.

Le présent dépliant a été rédigé par Organon Canada Inc.

Dernière révision : 2023-08-03

® N.V. Organon, utilisée sous licence.

© 2023 Organon Canada Inc. Tous droits réservés.