

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Pr**TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL

Comprimés d'alendronate sodique et de cholécalciférol

**70 mg d'alendronate + 70 mcg de cholécalciférol (2800 UI de vitamine D<sub>3</sub>)**

### **Pr**TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL

Comprimés d'alendronate sodique et de cholécalciférol

**70 mg d'alendronate + 140 mcg de cholécalciférol (5600 UI de vitamine D<sub>3</sub>)**

Régulateur du métabolisme osseux et vitamine D

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
M1B 2K9  
Canada

**Date de révision :**  
Le 24 juillet 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 207329

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	18
SURDOSAGE.....	19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	20
STABILITÉ ET CONSERVATION.....	25
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	26
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>27</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	27
ESSAIS CLINIQUES.....	28
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	41
TOXICOLOGIE.....	45
RÉFÉRENCES .....	48
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>50</b>

**Pr TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL**  
Comprimés d'alendronate sodique et de cholécalciférol

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

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme pharmaceutique et teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux d'importance clinique</b>
Orale	Comprimés 70 mg d'alendronate et 70 mcg de cholécalciférol (2800 UI de vitamine D <sub>3</sub> ) ou 70 mg d'alendronate et 140 mcg de cholécalciférol (5600 UI de vitamine D <sub>3</sub> )	Mannitol et sucrose.  <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement.</i>

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL (alendronate sodique/cholécalciférol) est indiqué pour :

- le traitement de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes;
- le traitement de l'ostéoporose chez les hommes.
- Dans le traitement de l'ostéoporose, le composant alendronate sodique de TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL accroît la masse osseuse et peut prévenir les fractures, y compris celles de la hanche et du rachis (fractures par tassement vertébral).
- Le diagnostic d'ostéoporose peut être confirmé par la mesure de la masse osseuse (par exemple, masse osseuse inférieure d'au moins 2,0 écarts-types à la moyenne chez les femmes préménopausées) ou par la présence ou des antécédents de fractures ostéoporotiques.

Les patients atteints d'ostéoporose présentent un risque accru de carence en vitamine D, en particulier les personnes de plus de 70 ans, les personnes confinées à la maison et les patients souffrant d'une maladie chronique. Ces patients pourraient avoir besoin d'un supplément de vitamine D en plus de l'apport fourni par TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration). Les sujets vivant en hautes latitudes (ce qui comprend la plus grande partie du Canada) pourraient aussi avoir besoin d'un supplément additionnel.

Un apport adéquat en calcium est également requis.

Les patients atteints de malabsorption peuvent présenter une absorption inadéquate de la vitamine D<sub>3</sub> et pourraient avoir besoin d'un supplément additionnel.

TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL ne doit pas être administré seul pour traiter la carence en vitamine D (généralement définie par des taux de 25-hydroxyvitamine < 22,5 nmol/L ou 9 ng/mL).

### **Personnes âgées (≥ 65 ans) :**

#### **Alendronate monosodique**

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

#### **Cholécalciférol**

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

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

TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL n'a pas fait l'objet d'études chez les personnes de moins de 18 ans et ne devrait pas leur être administré.

**Restrictions d'emploi importantes :** La durée optimale du traitement n'a pas été déterminée, aussi la nécessité de poursuivre l'administration du médicament doit-elle être réévaluée régulièrement (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Anomalies de l'œsophage retardant la vidange gastrique, telles que sténose ou achalasie.
- Impossibilité de se tenir debout ou de s'asseoir le dos droit pendant au moins 30 minutes.
- Hypocalcémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 0,58 mL/s [ $< 35$  mL/min]); voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Afin de faciliter le transit de TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL vers l'estomac et de réduire le risque d'irritation de l'œsophage, le patient doit prendre TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL avec un grand verre d'eau (200 – 250 mL), après quoi il doit demeurer en position verticale au moins 30 minutes et jusqu'à ce qu'il ait pris son premier repas de la journée. Il faut avertir le patient de ne pas croquer ou sucer les comprimés — car cela peut causer une ulcération de l'oropharynx — et insister sur le fait qu'il ne doit pas prendre TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL au coucher ou avant le lever.

Informez le patient qu'à défaut de suivre ces instructions, il court le risque de connaître des troubles œsophagiens, et qu'en cas de symptômes (déglutition difficile ou douloureuse, douleur rétrosternale, aggravation des brûlures gastriques ou nouvelles brûlures), il doit interrompre immédiatement le traitement et consulter un médecin.

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

### **Ostéonécrose**

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été signalés chez des patients traités entre autres par 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 sous chimiothérapie et recevaient également des corticostéroïdes. Certains cas ont aussi été signalés chez des patients recevant des bisphosphonates par voie orale pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique ou d'une autre affection. La majorité des cas concernaient une intervention dentaire, comme l'extraction d'une dent. Plusieurs d'entre eux présentaient des signes d'infection locale, entre autres d'ostéomyélite.

Par conséquent, le patient qui présente des facteurs de risque concomitants devrait subir un examen dentaire et recevoir des soins préventifs appropriés avant de prendre des bisphosphonates. Parmi les facteurs de risque connus d'ostéonécrose de la mâchoire figurent le cancer, l'administration d'un traitement concomitant (p. ex. chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse et traitement immunosuppresseur), une mauvaise hygiène buccale, une affection concomitante (p. ex. maladie parodontale ou autre affection dentaire préexistante, anémie, coagulopathie, infection et diabète), le tabagisme et une grande consommation d'alcool.

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

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

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

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

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

### **Appareil locomoteur**

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

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

Des fractures de l'extrémité supérieure de la diaphyse fémorale et sous-trochantériennes causées par des traumatismes de faible intensité ont été observées chez certains patients sous traitement de longue durée par l'alendronate (dans la plupart des cas, les fractures sont survenues de 18 mois à 10 ans après l'instauration du traitement. Dans certains cas, il s'agissait de fractures de fatigue (dont certaines ont été signalées comme des fractures par insuffisance) qui sont survenues en l'absence de traumatisme apparent. Certains patients avaient ressenti une douleur prodromique, souvent associée à des signes radiologiques de fracture de fatigue, dans la région atteinte durant les semaines ou les mois précédant la fracture complète. Dans environ le tiers des cas, les fractures étaient bilatérales; par conséquent, il faut examiner le fémur controlatéral des patients ayant subi une fracture de fatigue de la diaphyse fémorale. Il a en outre été signalé que ces fractures guérissaient mal. Les patients chez qui l'on soupçonne une fracture de fatigue devraient faire l'objet d'une évaluation qui inclura la recherche des causes et des facteurs de risque de fractures de fatigue (p. ex. carence en vitamine D, malabsorption, glucocorticothérapie, membre inférieur atteint d'arthrite ou présentant une fracture, antécédents de fracture de fatigue, exercices intensifs ou accrus, diabète, alcoolisme) et recevoir des soins orthopédiques appropriés. On doit envisager l'arrêt du traitement par l'alendronate chez les patients présentant des fractures de fatigue en s'occupant, dans chaque cas, des risques et des bienfaits associés au traitement.

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### **Alendronate sodique**

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

Étant donné que l'alendronate produit une augmentation de la masse osseuse, il est possible que le patient présente une légère diminution asymptomatique des taux sériques de calcium et de phosphates.

### **Cholécalciférol**

TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL ne doit pas être administré à seule fin de traiter la carence en vitamine D (généralement définie par des taux de 25-hydroxyvitamine < 22,5 nmol/L ou 9 ng/mL).

Les patients atteints d'ostéoporose présentent un risque accru de carence en vitamine D, en particulier les personnes de plus de 70 ans, les personnes confinées à la maison et les patients souffrant d'une maladie chronique. Ces patients pourraient avoir besoin d'un supplément de vitamine D en plus de l'apport fourni par TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration). Les sujets vivant en hautes latitudes (ce qui comprend la plus grande partie du Canada) pourraient aussi avoir besoin d'un supplément additionnel.

Les patients présentant un syndrome de malabsorption peuvent aussi avoir besoin de doses plus élevées d'un supplément de vitamine D. On devrait envisager le dosage de la 25-hydroxyvitamine D chez ces patients.

Les suppléments de vitamine D<sub>3</sub> peuvent aggraver une hypercalcémie et/ou une hypercalciurie lorsqu'ils sont administrés à des patients atteints d'une maladie associée à une surproduction non maîtrisée de 1,25-dihydroxyvitamine D (p. ex. leucémie, lymphome, sarcoïdose). On doit surveiller les taux urinaire et sérique de calcium chez ces patients.

### **Appareil digestif**

L'association alendronate sodique/cholécalciférol, comme toute autre préparation renfermant un bisphosphonate, peut causer une irritation locale de la muqueuse gastro-intestinale supérieure.

Des effets indésirables œsophagiens ont été signalés chez certains patients ayant reçu de l'alendronate, par exemple, œsophagite, ulcères ou érosions de l'œsophage, suivis quelquefois d'une sténose ou d'une perforation. Dans certains cas, ces réactions étaient suffisamment graves pour entraîner l'hospitalisation. Le médecin doit donc être attentif à tout signe ou symptôme de réaction œsophagienne. Quant au patient, il faut l'informer d'interrompre le traitement immédiatement et d'appeler un médecin en cas de dysphagie, d'odynophagie, de douleur rétrosternale, ou encore d'aggravation ou d'apparition de brûlures d'estomac.

Il semble que les patients qui se couchent après avoir pris TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL risquent davantage de souffrir d'effets indésirables œsophagiens, tout comme ceux qui ne le prennent pas avec un grand verre d'eau (200 – 250 mL) ou qui continuent de le prendre en dépit de symptômes évocateurs d'irritation de l'œsophage. Il est donc très important que le patient soit dûment informé sur la façon de prendre le médicament et qu'il comprenne chaque point des renseignements posologiques (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

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

### **Ophthalmologie**

Des troubles oculaires comprenant la conjonctivite, l'uvéïte, l'épisclérite et la sclérite ont été signalés lors du traitement par l'alendronate. Les patients présentant d'autres troubles oculaires qu'une conjonctivite non compliquée doivent être adressés à un ophtalmologiste en vue d'une évaluation. En cas de symptômes inflammatoires oculaires, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement.

### **Populations et cas particuliers**

#### **Grossesse :**

L'emploi de TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL durant la grossesse n'a pas été évalué, par conséquent ce médicament ne doit pas être administré aux femmes enceintes.

#### **Allaitement :**

L'emploi de TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL durant l'allaitement n'a pas été évalué, par conséquent ce médicament ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent.

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

TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL n'a pas fait l'objet d'études chez les personnes de moins de 18 ans et ne devrait pas leur être administré.

#### **Personnes âgées (≥ 65 ans) :**

#### **Alendronate sodique**

Aucune différence n'a été notée dans les études cliniques entre le profil d'efficacité et d'innocuité de l'alendronate sodique chez les personnes âgées et chez les sujets plus jeunes.

## **Cholécalciférol**

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

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Sans objet.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il se peut que l'incidence d'effets indésirables observée dans ces essais ne reflète pas l'incidence observée en pratique; elle ne doit donc pas être comparée aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui proviennent d'essais cliniques sont utiles pour déterminer quels peuvent être les effets indésirables liés aux médicaments et pour avoir un aperçu de leur incidence.*

### **Alendronate sodique**

L'alendronate sodique a été généralement bien toléré dans les études cliniques. Les effets secondaires observés au cours des études — dont certaines ont duré jusqu'à 5 ans — étaient généralement bénins et n'ont pas commandé d'interruption du traitement.

L'innocuité de l'alendronate sodique a été évaluée dans les études cliniques auprès d'environ 7200 femmes ménopausées.

### **Traitement de l'ostéoporose**

#### **Femmes ménopausées**

Le profil global d'innocuité de l'alendronate sodique (10 mg/j) a été semblable à celui du placebo dans deux importantes études multicentriques à double insu presque identiques d'une durée de 3 ans avec témoin placebo menées aux États-Unis et à l'étranger auprès de 994 femmes ménopausées. Sur 196 patientes recevant l'alendronate sodique (10 mg/j), 4,1 % ont dû interrompre le traitement en raison d'effets cliniques indésirables. Parmi les 397 patientes recevant le placebo, 6,0 % ont dû faire de même.

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

<b>Fréquence des effets indésirables* signalés chez <math>\geq 1</math> % des patientes traitées en raison d'ostéoporose</b>	
<b>Alendronate sodique</b>	<b>Placebo</b>

	10 mg/j % (n = 196)	% (n = 397)
<b>Gastro-intestinaux</b>	6,6	4,8
douleurs abdominales	3,6	4,0
nausées	3,6	3,5
dyspepsie	3,1	1,8
constipation	3,1	1,8
diarrhée	2,6	0,5
flatulence	2,0	4,3
régurgitation d'acide	1,5	0,0
ulcère de l'œsophage	1,0	1,5
vomissements	1,0	0,0
dysphagie	1,0	0,8
distension abdominale	0,5	1,3
gastrite		
<b>Musculosquelettiques</b>		
douleurs musculosquelettiques (os, muscles ou articulations)	4,1	2,5
crampes musculaires		
<b>Système nerveux/Troubles psychiatriques</b>	0,0	1,0
céphalées		
étourdissements		
<b>Organes sensoriels</b>	2,6	1,5
dysgueusie	0,0	1,0
	0,5	1,0

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

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

Au cours des périodes de prolongation de 2 ans des études décrites précédemment (c'est-à-dire au cours de la quatrième et de la cinquième années du traitement), le profil d'innocuité global de l'alendronate sodique (10 mg/j) a été semblable au profil observé au cours des périodes de 3 ans contrôlées par placebo. En outre, la proportion de patientes ayant dû interrompre le traitement par l'alendronate sodique (10 mg/j) en raison d'effets cliniques indésirables durant la prolongation était à peu près la même que durant les 3 premières années des études.

Dans une étude portant spécifiquement sur les fractures (Fracture Intervention Trial), 9,1 % des 3236 patientes ayant reçu 5 mg/j d'alendronate sodique pendant 2 ans et 10 mg/j pendant une ou 2 autres années ont dû interrompre le traitement en raison d'effets cliniques indésirables. Parmi les 3223 patientes ayant reçu le placebo, 10,1 % ont dû faire de même. Le taux d'interruption due à des effets indésirables intéressant les voies digestives supérieures était de 3,2 % avec l'alendronate sodique et de 2,7 % avec le placebo. Globalement, le profil d'effets indésirables observé dans cette étude cadrait avec celui observé dans les autres études sur l'alendronate sodique, administré à raison de 5 ou 10 mg/j.

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

<b>Fréquence des effets indésirables* signalés chez <math>\geq 1</math> % des patientes traitées en raison d'ostéoporose</b>		
	<b>Alendronate sodique 70 mg une fois par semaine % (n = 519)</b>	<b>Alendronate sodique 10 mg/j % (n = 370)</b>
<b>Gastro-intestinaux</b>		
douleurs abdominales	3,7	3,0
dyspepsie	2,7	2,2
réurgitation d'acide	1,9	2,4
nausées	1,9	2,4
distension abdominale	1,0	1,4
constipation	0,8	1,6
flatulence	0,4	1,6
gastrite	0,2	1,1
ulcère gastrique	0,0	1,1
<b>Musculosquelettiques</b>		
Douleurs musculosquelettiques (os, muscles articulations)	2,9	3,2
crampes musculaires	0,2	1,1

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

## Hommes

Dans le cadre de deux études multicentriques à double insu et contrôlées par placebo, l'une d'une durée de 2 ans menée auprès de 146 hommes à qui on a administré 10 mg/j d'alendronate sodique, l'autre d'une durée de 1 an menée auprès de 109 hommes à qui on a administré 70 mg d'alendronate sodique une fois par semaine, le profil d'innocuité de l'alendronate sodique s'est révélé généralement comparable à celui observé chez les femmes ménopausées. Le taux d'abandon du traitement en raison d'effets cliniques indésirables a été de 2,7 % chez les hommes qui ont reçu l'alendronate à raison de 10 mg/j c. 10,5 % chez ceux qui ont reçu le placebo, et de 6,4 % chez les hommes qui ont reçu la dose hebdomadaire de 70 mg d'alendronate sodique c. 8,6 % chez ceux qui ont reçu le placebo.

## Autres études chez les hommes et les femmes

Lors d'une étude de 10 semaines menée auprès d'hommes et de femmes (n = 277, âge moyen : 55 ans), on n'a noté aucune différence entre les patients ayant reçu l'alendronate sodique à raison de 70 mg par semaine et les patients ayant reçu un placebo en ce qui a trait au nombre de lésions du tractus gastro-intestinal supérieur observées par endoscopie.

Dans une autre étude d'une durée de 1 an menée chez des hommes et des femmes (n = 335, âge moyen : 50 ans), le profil global d'innocuité et de tolérabilité de l'alendronate sodique administré

à raison de 70 mg une fois par semaine était semblable à celui du placebo; aucune différence n'a été observée entre les hommes et les femmes.

### **Autres études sur l'alendronate sodique**

#### **Prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées**

L'innocuité de l'alendronate sodique (5 mg/j) chez les femmes ménopausées de 40 à 60 ans a été évaluée dans trois études à répartition aléatoire et à double insu avec témoins placebos dans le cadre desquelles plus de 1 400 patientes ont reçu de l'alendronate sodique pendant 2 ou 3 ans. Le profil d'innocuité global observé dans ces études était le même pour l'alendronate sodique (5 mg/j) que pour le placebo. Le taux d'interruption du traitement en raison d'effets cliniques indésirables était de 7,5 % parmi les 642 patientes recevant l'alendronate sodique et de 5,7 % parmi les 648 recevant le placebo. Le tableau ci-après présente les effets indésirables observés chez  $\geq 1$  % des patientes recevant de l'alendronate sodique (5 mg/j) ou un placebo et jugés par les chercheurs comme possiblement, probablement ou incontestablement associés au traitement.

<b>Fréquence des effets indésirables* signalés chez <math>\geq 1</math> % des patientes traitées en raison d'ostéoporose</b>		
	<b>Alendronate sodique 5 mg/j % (n = 642)</b>	<b>Placebo % (n = 648)</b>
<b>Gastro-intestinaux</b>		
douleurs abdominales	1,7	3,4
réurgitation d'acide	1,4	2,5
diarrhée	1,1	1,7
dyspepsie	1,9	1,7
nausées	1,4	1,4

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

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

Dans deux études (l'une d'une durée de 1 an et l'autre de 2 ans) menées auprès de femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique (n = 853 au total), le profil d'innocuité et de tolérabilité de l'alendronate sodique administré à raison de 10 mg 1 fois/j en association avec une œstrogénothérapie substitutive comprenant ou non un progestatif (n = 354) a été semblable à celui de chacun des traitements administré seul.

#### **Traitement et prévention de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes**

Le profil global d'innocuité et de tolérabilité de l'alendronate sodique (5 ou 10 mg/j) était semblable à celui du placebo dans deux études multicentriques contrôlées à double insu d'une durée de 1 an, menées chez des patientes prenant des glucocorticoïdes. Le tableau ci-après présente les effets indésirables observés chez  $\geq 1$  % des patientes recevant de l'alendronate sodique (5 ou 10 mg/j) ou un placebo et jugés par les chercheurs comme possiblement, probablement ou incontestablement associés au traitement.

<b>Fréquence des effets indésirables* signalés chez <math>\geq 1</math> % des patientes sous traitement</b>	
---	--

à visée curative ou prophylactique de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes			
	Alendronate sodique 10 mg/j % (n = 157)	Alendronate sodique 5 mg/j % (n = 161)	Placebo % (n = 159)
<b>Gastro-intestinaux</b>			
douleurs abdominales	3,2	1,9	0,0
réurgitation d'acide	2,5	1,9	1,3
constipation	1,3	0,6	0,0
méléna	1,3	0,0	0,0
nausées	0,6	1,2	0,6
diarrhée	0,0	0,0	1,3
<b>Système nerveux/Troubles psychiatriques</b>			
céphalées	0,6	0,0	1,3

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

Le profil global d'innocuité et de tolérabilité observé chez les patientes ayant poursuivi le traitement pendant une année supplémentaire cadrait avec celui observé au cours de la première année.

### Maladie osseuse de Paget

Au cours d'études cliniques (maladie de Paget et ostéoporose), les effets indésirables rapportés par 175 patients traités par l'alendronate sodique à raison de 40 mg/j pendant 3 à 12 mois ont été semblables à ceux qui ont été signalés par les femmes ménopausées traitées par l'alendronate sodique à raison de 10 mg/j. Toutefois, la fréquence d'effets indésirables intéressant les voies digestives supérieures a été plus élevée chez les patients qui recevaient l'alendronate sodique à la dose de 40 mg/j (alendronate sodique : 17,7 % ; placebo : 10,2 %). Des cas isolés d'œsophagite et de gastrite ont mené à l'arrêt du traitement.

De plus, des douleurs musculosquelettiques (aux os, aux muscles ou aux articulations) considérées par les chercheurs comme possiblement, probablement ou incontestablement associées au traitement, sont survenues chez environ 6 % des patients traités par l'alendronate sodique à raison de 40 mg/j et chez environ 1 % des patients recevant le placebo. Ces douleurs ont rarement entraîné l'arrêt du traitement, et ont aussi été signalées chez des patients pagétiques traités par d'autres bisphosphonates. La fréquence d'interruption du traitement en raison d'effets cliniques indésirables a été de 6,4 % chez les patients atteints de la maladie de Paget qui ont reçu l'alendronate sodique à la dose de 40 mg/j, et de 2,4 % chez les patients qui ont reçu le placebo.

### Alendronate sodique/cholécalciférol

Dans une étude internationale de 15 semaines menée à double insu auprès de femmes ménopausées (n = 682) et d'hommes (n = 35) atteints d'ostéoporose, le profil d'innocuité de l'association alendronate sodique/cholécalciférol (70 mg/2800 UI) a été semblable à celui de l'alendronate sodique administré à raison de 70 mg une fois par semaine. Dans l'étude de prolongation de 24 semaines menée à double insu auprès de 619 femmes et de 33 hommes, le profil d'innocuité de l'association alendronate sodique/cholécalciférol (70 mg/2800 UI) administrée avec un supplément additionnel de 2800 UI de vitamine D<sub>3</sub> a été semblable à celui de l'association alendronate sodique/cholécalciférol (70 mg/2800 UI) administrée seule.

## **Effets indésirables peu courants observés dans les essais cliniques (< 1 %)**

**Peau** : éruptions cutanées et érythème.

## **Résultats hématologiques et biologiques anormaux**

### **Épreuves de laboratoire**

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

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

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

## **Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament**

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

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

**Dents** : 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

**Appareil digestif** : œsophagite, érosions et ulcères œsophagiens, sténose ou perforation de l'œsophage et ulcération oropharyngée; ulcères gastriques ou duodénaux, certains graves et ayant entraîné des complications (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

---

\*P : phosphore élémentaire

**Appareil locomoteur** : douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires, graves et/ou invalidantes; œdème articulaire; fracture de la diaphyse fémorale causée par un traumatisme de faible intensité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

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

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

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

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

### Interactions médicament-médicament

#### **Alendronate sodique**

Il est probable que la prise concomitante de suppléments de calcium ou d'autres cations multivalents, d'antiacides ou d'autres médicaments administrés par voie orale perturbe l'absorption de l'alendronate. Par conséquent, on doit attendre au moins une demi-heure entre la prise de TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL et celle de tout autre médicament par voie orale.

L'administration intraveineuse de ranitidine fait doubler la biodisponibilité de l'alendronate administré par voie orale. On ignore cependant la portée clinique de ce phénomène et on ne sait pas non plus s'il est susceptible de se produire lors de l'administration d'antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> par voie orale. Aucune autre interaction spécifique n'a été étudiée.

L'administration concomitante d'une hormonothérapie substitutive (œstrogènes avec ou sans progestatif) et de l'alendronate sodique a été évaluée dans deux études cliniques (l'une d'une durée de 1 an et l'autre de 2 ans) menées auprès de femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique. L'administration conjointe d'alendronate sodique et d'une hormonothérapie

substitutive a entraîné une augmentation plus marquée de la masse osseuse, de même qu'un ralentissement plus important du renouvellement osseux comparativement à l'un ou l'autre des traitements administrés seuls. Dans ces études, le profil d'innocuité et de tolérabilité de l'association médicamenteuse s'est révélé semblable à celui de chacun des traitements pris isolément (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques, Administration concomitante d'une hormonothérapie ou d'une œstrogénothérapie substitutives). Ces études n'avaient pas l'envergure requise pour déterminer si le traitement administré pouvait prévenir les fractures; en outre, aucune différence n'a été observée entre les divers groupes de traitement relativement à l'incidence de fractures.

Aucune étude ne s'est penchée sur les interactions médicamenteuses, mais l'emploi d'alendronate sodique avec quantité d'autres médicaments d'ordonnance courants n'a entraîné aucun effet clinique indésirable attribuable à une interaction médicamenteuse dans les études sur le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées, chez les hommes et chez les sujets recevant des glucocorticoïdes.

Dans les études cliniques, les sujets recevant en concomitance des doses d'alendronate sodique supérieures à 10 mg/j et des produits contenant de l'aspirine ont présenté une incidence plus élevée d'effets secondaires intéressant les voies digestives supérieures. Cet effet n'a pas été observé dans une étude au cours de laquelle les sujets ont reçu des doses d'alendronate sodique de 70 mg une fois par semaine.

Dans une étude clinique contrôlée d'une durée de 3 ans au cours de laquelle la plupart des 2027 patientes prenaient des AINS en concomitance avec 5 ou 10 mg d'alendronate sodique, l'incidence d'effets indésirables touchant les voies digestives supérieures observée chez les sujets traités était comparable à celle observée chez ceux recevant le placebo. Par conséquent, l'association alendronate sodique/cholécalciférol peut être administrée aux patients qui prennent des AINS, mais comme ces agents sont associés à une irritation des voies digestives, leur emploi concomitant commande une certaine prudence.

## **Cholécalciférol**

### **Médicaments pouvant modifier l'absorption du cholécalciférol**

Olestra, les huiles minérales, l'orlistat et les résines fixatrices des acides biliaires (p. ex. cholestyramine et colestipol) peuvent nuire à l'absorption de la vitamine D.

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

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

### **Interactions médicament-aliment**

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

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Il se peut que les herbes médicinales perturbent l'absorption de l'alendronate. TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL doit donc être pris au moins une demi-heure avant toute herbe médicinale.

### **Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

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

### **Effets du médicament sur le mode de vie**

Les effets sur la capacité à conduire un véhicule ou à faire fonctionner une machine n'ont pas été étudiés. Toutefois, certains effets indésirables qui ont été signalés avec l'association alendronate sodique/cholécalciférol (p. ex. étourdissements, vertiges, troubles visuels et douleurs intenses aux os, aux muscles ou aux articulations) peuvent diminuer la capacité de certains patients à conduire un véhicule ou à faire fonctionner une machine. La réponse à cette association médicamenteuse peut varier d'une personne à l'autre.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie recommandée**

#### **Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées**

#### **Traitement de l'ostéoporose chez les hommes**

La posologie recommandée est d'un comprimé TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL à 70 mg/2800 UI ou d'un comprimé TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL à 70 mg/5600 UI une fois par semaine. La posologie appropriée de TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL doit être établie par le médecin en fonction des besoins du patient en vitamine D.

On doit administrer un supplément de calcium et/ou de vitamine D aux patients qui reçoivent un apport insuffisant de ces substances (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

La durée optimale du traitement de l'ostéoporose par des bisphosphonates n'a pas été établie. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement chez chaque patient en fonction des bienfaits et des risques de l'association alendronate sodique/cholécalciférol.

### **Ajustement posologique**

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les personnes âgées ou les patients qui souffrent d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine entre 0,58 et 1 mL/s [35 et 60 mL/min]). Compte tenu du peu d'expérience, l'emploi de l'association alendronate sodique/cholécalciférol n'est pas recommandée chez les patients dont l'insuffisance est plus marquée (clairance de la créatinine < 0,58 mL/s [ $< 35$  mL/min]).

### **Dose oubliée**

S'il s'aperçoit qu'il a oublié de prendre sa dose de TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL, le patient doit la prendre le lendemain matin. Le patient ne doit pas prendre deux comprimés le même jour, mais plutôt reprendre son horaire habituel, soit un comprimé une fois par semaine, le jour de son choix.

### **Administration**

TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL doit être pris uniquement avec de l'eau ordinaire au moins 30 minutes avant le premier repas, la première boisson ou le premier médicament de la journée. Tout autre liquide (y compris l'eau minérale) réduit l'absorption du produit, de même que les aliments et certains médicaments (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Un délai de moins de 30 minutes entre la prise de TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL et l'ingestion de toute autre substance diminue l'effet du produit en réduisant l'absorption par l'organisme.

Afin de faciliter le transit du comprimé vers l'estomac et de réduire le risque d'irritation de l'œsophage, le patient doit prendre TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL avec un grand verre d'eau (200 – 250 mL) et seulement après s'être levé, après quoi il doit demeurer en

position verticale pendant au moins 30 minutes et jusqu'à ce qu'il ait pris son premier repas de la journée. TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL ne doit pas être pris au coucher ou avant le lever. À défaut de suivre ces instructions, le patient court le risque de souffrir d'effets secondaires œsophagiens (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les patients doivent prendre un supplément de calcium et/ou de vitamine D si leur apport est insuffisant. Les médecins devraient tenir compte de l'apport en vitamine D provenant des suppléments vitaminiques et des suppléments alimentaires. Les patients présentant un risque accru de carence en vitamine D (p. ex. les personnes de plus de 70 ans, les personnes confinées à la maison et les patients souffrant d'une maladie chronique) devraient recevoir TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL (70 mg/5600 UI) et pourraient avoir besoin d'un supplément de vitamine D additionnel. Chez les patients de 50 ans et plus, la dose recommandée de vitamine D est d'au moins 800 UI par jour. Les sujets vivant en hautes latitudes (ce qui comprend la plus grande partie du Canada) pourraient aussi avoir besoin d'un supplément additionnel.

Bien qu'aucune étude n'ait évalué spécifiquement les effets que peut entraîner la substitution d'alendronate sodique/cholécalciférol au traitement courant de patients souffrant d'ostéoporose, aucun effet néfaste connu ou théorique n'a été signalé chez les patients ayant reçu d'autres médicaments contre l'ostéoporose.

## **SURDOSAGE**

### **Alendronate sodique**

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

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

### **Cholécalciférol**

La vitamine D administrée durant de longues périodes à des adultes généralement en bonne santé à des doses inférieures à 10 000 UI par jour ne s'est pas révélée toxique. Dans une étude clinique menée chez des adultes en bonne santé, la vitamine D<sub>3</sub> administrée à une dose quotidienne de 4 000 UI pendant une période allant jusqu'à 5 mois n'a pas provoqué d'hypercalciurie ni d'hypercalcémie.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.
---

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

### **Mode d'action**

TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL contient de l'alendronate sodique, un bisphosphonate, et du cholécalficérol (vitamine D<sub>3</sub>).

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

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

### **Pharmacodynamie**

#### **Alendronate sodique**

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

#### **Ostéoporose chez les femmes ménopausées**

L'ostéoporose se caractérise par une diminution de la masse osseuse qui conduit à une augmentation du risque de fracture. Le diagnostic peut être confirmé par la découverte d'une faible masse osseuse, d'une fracture révélée par radiographie, d'antécédents de fracture ostéoporotique, d'une diminution de la taille ou d'une cyphose indiquant une fracture vertébrale. Cette maladie touche les hommes et les femmes, mais elle est plus fréquente chez les femmes après la ménopause, au moment où le renouvellement osseux s'intensifie et où la vitesse de résorption osseuse dépasse la vitesse de formation. L'intensification du renouvellement osseux constitue un facteur de risque indépendant de fracture. Pareilles modifications entraînent une diminution progressive de la masse osseuse et mènent à l'ostéoporose chez bon nombre de femmes de plus de 50 ans, ce qui se traduit souvent par des fractures, généralement du rachis, de la hanche et du poignet. Ainsi, chez les femmes de race blanche, le risque de fracture de la hanche est 50 fois plus élevé entre 50 et 90 ans, et le risque de fractures vertébrales, de 15 à 30 fois plus élevé. On estime qu'environ 40 % des femmes de 50 ans subiront au moins une fracture ostéoporotique du rachis, de la hanche ou du poignet au cours de leur vie. Les fractures de la hanche, plus particulièrement, sont associées à une morbidité, à une invalidité et à une mortalité importantes.

L'alendronate administré par voie orale à des femmes ménopausées à raison de 5, 20 ou 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 assurant 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 par 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 l'alendronate sodique, administré à la dose 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 en bonne santé avant la ménopause. Le ralentissement de la résorption osseuse évoqué par ces marqueurs était évident 1 mois à peine après le début du traitement par l'alendronate sodique 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 l'alendronate sodique a été administré à la dose 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. Des réductions similaires de la vitesse du renouvellement osseux ont été observées chez des femmes qui ont reçu l'alendronate sodique à raison de 70 mg une fois par semaine pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique, dans le cadre d'une étude de 1 an. Ces données indiquent que la vitesse de renouvellement osseux a atteint un nouvel état d'équilibre, malgré l'accumulation graduelle de l'alendronate dans le tissu osseux.

L'inhibition de la résorption osseuse produite par l'alendronate sodique a pour conséquence une réduction asymptotique des taux sériques de calcium et de phosphates. Dans des études de longue durée, les taux sériques de calcium et de phosphates ont diminué respectivement d'environ 2 % et de 4 à 6 %, par rapport aux valeurs initiales, dès le premier mois ayant suivi le début du traitement par l'alendronate sodique à la dose de 10 mg/j. Aucune diminution additionnelle du taux sérique de calcium n'a été observée pendant le traitement d'une durée de 5 ans; cependant, le taux sérique de phosphates est revenu à des valeurs voisines des valeurs initiales entre la troisième et la cinquième année de l'étude. Des réductions similaires ont été observées après 6 et 12 mois dans une étude de 1 an sur l'administration de l'alendronate sodique à raison de 70 mg une fois par semaine. La diminution des phosphates sériques refléterait non seulement l'effet positif de l'alendronate sodique sur le contenu minéral de l'os, mais également une diminution de la réabsorption rénale des phosphates.

### **Ostéoporose chez les hommes**

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 similaire chez l'homme et chez la femme. Chez l'homme atteint d'ostéoporose, l'administration quotidienne de 10 mg d'alendronate sodique pendant 2 ans a réduit d'environ 60 % le taux d'excrétion urinaire des N-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 l'alendronate sodique à la dose de 70 mg une fois par semaine dans le cadre d'une étude de 1 an.

## **Pharmacocinétique**

<b>Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'alendronate chez la population normale</b>		
	<b>Moyenne</b>	<b>IC<sub>90</sub> %</b>
Biodisponibilité absolue d'un comprimé de 5 mg pris 2 heures avant le premier repas de la journée	0,63 % (femmes)	(0,48 – 0,83)
Biodisponibilité absolue d'un comprimé de 10 mg pris 2 heures avant le premier repas de la journée	0,78 % (femmes)	(0,61 – 1,04)
	0,59 % (hommes)	(0,43 – 0,81)
Biodisponibilité absolue d'un comprimé de 40 mg pris 2 heures avant le premier repas de la journée	0,60 % (femmes)	(0,46 – 0,78)
Biodisponibilité absolue d'un comprimé de 70 mg pris 2 heures avant le premier repas de la journée	0,57 % (femmes)	(0,44 – 0,73)
Clairance rénale en mL/s (mL/min) (n = 6)	1,18 (71)	(1,07 – 1,3) (64 – 78)

### **Absorption :**

#### **Alendronate sodique**

Par rapport à une dose de référence intraveineuse, la biodisponibilité moyenne d'une dose orale d'alendronate de 5 à 70 mg administrée à jeun depuis la veille et 2 heures avant un petit déjeuner standard est de 0,64 % chez la femme. Chez l'homme, la biodisponibilité d'un comprimé oral de 10 mg est de 0,59 %.

La biodisponibilité de l'alendronate contenu dans les comprimés renfermant une association d'alendronate sodique et de cholécalférol (70 mg/2800 UI et 70 mg/5600 UI) a été égale à celle de l'alendronate contenu dans un comprimé renfermant 70 mg d'alendronate sodique seulement.

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 une demi-heure ou une heure avant un déjeuner standard, comparativement aux valeurs observées lorsque le produit est administré 2 heures avant un repas. Dans les études sur le traitement et la prévention de l'ostéoporose, l'alendronate s'est révélé efficace à condition d'être administré au moins 30 minutes avant le petit déjeuner.

La biodisponibilité de l'alendronate est négligeable lorsque ce médicament est administré en même temps qu'un déjeuner standard ou dans les 2 heures suivant la prise d'un déjeuner standard. La prise de café ou de jus d'orange en même temps que l'alendronate diminue la biodisponibilité d'environ 60 %.

Chez les sujets en bonne santé, l'administration de prednisone par voie orale (20 mg trois fois par jour pendant cinq jours) n'entraîne pas de variation cliniquement significative de la

biodisponibilité de l'alendronate administré par voie orale (augmentation moyenne de 20 % à 44 %).

### **Cholécalciférol**

Après l'administration de l'association alendronate sodique/cholécalciférol (70 mg/2800 UI) après le jeûne de la nuit et 2 heures avant un déjeuner standard, l'aire moyenne sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps ( $ASC_{0-120\text{ h}}$ ) pour la vitamine D<sub>3</sub> (non ajustée en fonction du taux de vitamine D<sub>3</sub> endogène) est de 296,4 ng. La concentration sérique maximale ( $C_{\text{max}}$ ) moyenne de la vitamine D<sub>3</sub> est de 14,8 nmol/L ou 5,9 ng/mL et le délai médian avant l'obtention de la concentration sérique maximale ( $T_{\text{max}}$ ) est de 12 heures. Après l'administration de l'association alendronate sodique/cholécalciférol (70 mg/5600 UI) après le jeûne de la nuit et 2 heures avant un déjeuner standard, l'aire moyenne sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps ( $ASC_{0-80\text{ h}}$ ) pour la vitamine D<sub>3</sub> (non ajustée en fonction du taux de vitamine D<sub>3</sub> endogène) est de 490,2 ng. La concentration sérique maximale ( $C_{\text{max}}$ ) moyenne de la vitamine D<sub>3</sub> a été de 30,5 nmol/L ou 12,2 ng/mL et le délai médian avant l'obtention de la concentration sérique maximale ( $T_{\text{max}}$ ) est de 10,6 heures. La biodisponibilité de la vitamine D<sub>3</sub> de l'association alendronate sodique/cholécalciférol (70 mg/2800 UI et 70 mg/5600 UI) est semblable à celle d'une dose équivalente de vitamine D<sub>3</sub> administrée seule.

### **Distribution :**

#### **Alendronate sodique**

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 détecter par des méthodes analytiques. La liaison de l'alendronate aux protéines plasmatiques est d'environ 78 % chez l'humain.

### **Cholécalciférol**

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

### **Métabolisme :**

#### **Alendronate sodique**

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

### **Cholécalciférol**

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

### **Excrétion :**

#### **Alendronate sodique**

Après l'administration intraveineuse d'une dose unique d'alendronate marqué au <sup>14</sup>C, environ 50 % de la radioactivité est excrétée dans l'urine en 72 heures, et la quantité de radioactivité décelée dans les fèces est nulle ou minime. Après l'administration d'une dose unique de 10 mg par voie intraveineuse, la clairance rénale de l'alendronate est de 71 mL/min, et la clairance générale ne dépasse pas 200 mL/min. Les concentrations plasmatiques diminuent de plus de 95 % dans les 6 heures suivant l'administration intraveineuse du médicament. La demi-vie terminale chez l'humain est 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 par l'alendronate sodique administré à raison de 10 mg par jour par voie orale, la quantité d'alendronate provenant quotidiennement du squelette correspondrait environ à 25 % de la quantité absorbée à partir du tractus gastro-intestinal.

### **Cholécalciférol**

Lorsque la vitamine D<sub>3</sub> radioactive est administrée à des sujets en bonne santé, le taux d'excrétion urinaire moyen de la radioactivité après 48 heures est de 2,4 % et le taux d'excrétion fécale moyen de la radioactivité après 4 jours est de 4,9 %. Dans les deux cas, la radioactivité est excrétée presque exclusivement sous forme de métabolites du composé mère. La demi-vie moyenne de la vitamine D<sub>3</sub> dans le sérum est d'environ 24 heures après l'administration d'une dose orale de l'association alendronate sodique/cholécalciférol (70 mg/2800 UI).

### **Populations particulières et états pathologiques**

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

La pharmacocinétique de l'alendronate n'a pas été évaluée chez les personnes de moins de 18 ans.

#### **Personnes âgées (≥ 65 ans):**

#### **Alendronate sodique**

La biodisponibilité et l'élimination (urinaire) de l'alendronate sont semblables chez les personnes âgées (≥ 65 ans) et les plus jeunes. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez cette population de patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### **Cholécalciférol**

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

**Sexe :**

La biodisponibilité d'une dose d'alendronate administrée par voie intraveineuse et la proportion de cette dose excrétée dans l'urine sont similaires chez l'homme et chez la femme.

**Groupe ethnique :**

Aucune étude n'a été effectuée afin de déterminer si la pharmacocinétique de l'alendronate varie selon le groupe ethnique.

**Insuffisance hépatique :****Alendronate sodique**

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.

**Cholécalciférol**

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

**Insuffisance rénale :****Alendronate sodique**

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 augmente 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. Il ne semble pas que la fixation de l'alendronate par les os atteigne un niveau de saturation chez les jeunes rats mâles, même après administration de doses cumulatives i.v. de 35 mg/kg pendant 3 semaines. Bien qu'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. Par conséquent, il faut s'attendre à une certaine accumulation d'alendronate dans les os de ces patients.

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine entre 0,58 et 1 mL/s [35 et 60 mL/min]). Compte tenu du peu d'expérience, l'emploi de l'association alendronate sodique/cholécalciférol n'est pas recommandé chez les patients dont l'insuffisance est plus marquée (clairance de la créatinine < 0,58 mL/s [ $< 35$  mL/min]).

**STABILITÉ ET CONSERVATION**

Conserver à la température de 25 °C, les limites permises étant de 15 °C et 30 °C. Protéger de l'humidité et de la lumière. Conserver les comprimés dans la plaquette originale jusqu'au moment de leur utilisation.

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

### **Formes pharmaceutiques**

TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL (70 mg/2800 UI) est offert sous forme de comprimés blancs à blanc cassé en forme de capsule, portant la marque « A70 » gravée d'un côté et la marque « 2800 » gravée de l'autre. Offert en plaquettes alvéolées de 4 comprimés.

TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL (70 mg/5600 UI) est offert sous forme de comprimés blancs à blanc cassé en forme de capsule, portant la marque « A70 » gravée d'un côté et la marque « 5600 » gravée de l'autre. Offert en plaquettes alvéolées de 4 comprimés.

### **Composition**

Le comprimé TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL renferme 91,37 mg d'alendronate monosodique monohydraté, soit l'équivalent molaire de 70 mg de la forme acide libre, ainsi que 70 mcg ou 140 mcg de cholécalciférol équivalant à 2800 ou à 5600 unités internationales (UI) de vitamine D<sub>3</sub>, respectivement. Il renferme également les ingrédients non médicinaux suivants : alcool polyvinylique – partiellement hydrogéné, butylhydroxytoluène, cellulose microcristalline, cellulose microcristalline granulée, copovidone, dioxyde de titane, mannitol, polyéthylèneglycol, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, sucrose, talc et triglycérides à chaînes moyennes.

Les comprimés TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL ne contiennent pas de gluten.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

Dénominations communes :

Alendronate sodique monohydraté

Cholécalciférol

Noms chimiques :

Sel monosodique de l'acide (4-amino-1-hydroxybutylidène) bisphosphonique, monohydraté

(5Z,7E)-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-triène-3β-ol

Formules moléculaires :

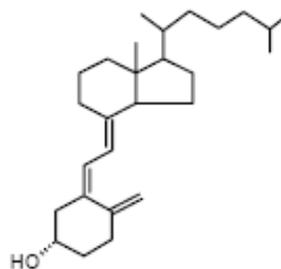
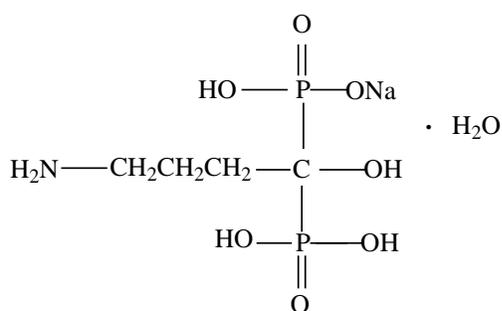


Masses moléculaires :

289,1 g/mol

384,7 g/mol

Formules développées :



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.

Le cholécalciférol se présente sous forme de poudre cristalline blanche à blanc cassé. Il est pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool et soluble dans l'huile.

## ESSAIS CLINIQUES

### Études comparatives sur la biodisponibilité

1. Les données ci-après proviennent d'une étude comparative croisée sur la biodisponibilité d'une dose unique de TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL (un comprimé de 70 mg/0,07 mg) ou de Fosavance<sup>®</sup> (un comprimé renfermant 70 mg d'alendronate et 0,07 mg de cholécalférol; Merck Canada inc., Canada) administrée à des sujets volontaires adultes en bonne santé (hommes et femmes), à jeun. Le tableau suivant présente un résumé des résultats concernant l'acide alendronique.

Acide alendronique (1 comprimé de 70 mg d'alendronate et 0,07 mg de cholécalférol) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit à l'étude*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>T</sub> (ng*h/mL)	43,400 50,201 (63)	38,445 43,318 (50)	113	105 – 122
ASC <sub>I</sub> (ng*h/mL)	46,858 53,836 (63)	40,919 46,110 (50)	115	106 – 124
C <sub>max</sub> (ng/mL)	15,343 17,990 (64)	13,709 15,620 (54)	112	104 – 121
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,05 (44)	1,10 (46)		
T <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	2,34 (24)	2,29 (19)		

\* TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL, comprimés de 70 mg/0,07 mg fabriqués par Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

† Comprimés Fosavance<sup>®</sup> de 70 mg/0,07 mg Merck Canada inc., Canada; comprimés achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement

2. Les données ci-après proviennent d'une étude comparative croisée sur la biodisponibilité d'une dose unique de TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFÉROL (un comprimé de 70 mg/0,14 mg) ou de Fosavance<sup>®</sup> (un comprimé renfermant 70 mg d'alendronate et 0,14 mg de cholécalférol; Merck Canada inc., Canada) administrée à 116 sujets volontaires adultes en bonne santé (hommes et femmes), à jeun. Le tableau suivant présente un résumé des résultats concernant l'acide alendronique.

Acide alendronique (1 comprimé de 70 mg d'alendronate et 0,14 mg de cholécalférol) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit à l'étude *	Produit de référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>T</sub> (ng*h/mL)	38,899 50,348 (94)	35,391 42,445 (65)	109,9	99,6 – 121,3
ASC <sub>I</sub> (ng*h/mL)	40,500 53,018 (95)	36,863 44,294 (66)	109,9	99,4 – 121,5
C <sub>max</sub> (ng/mL)	14,009 18,258 (93)	13,597 16,391 (69)	103,0	93,5 – 113,5
T <sub>max</sub> § (h)	1,02 (51)	1,01 (49)		
T <sub>1/2</sub> § (h)	1,73 (15)	1,71 (13)		

\* TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFÉROL, comprimés de 70 mg/0,14 mg fabriqués par Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

† Comprimés Fosavance<sup>®</sup> de 70 mg/0,14 mg Merck Canada inc., Canada; comprimés achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement

## Traitement de l'ostéoporose

### Études sur l'association alendronate sodique/cholécalférol

Dans une étude de 15 semaines menée auprès de 717 femmes ménopausées et hommes dont l'âge moyen était de 67 ans, tous atteints d'ostéoporose (densité minérale osseuse [DMO] de la colonne lombaire d'au moins 2,5 écarts-types sous la moyenne avant la ménopause) ont été répartis au hasard pour recevoir une fois par semaine soit un comprimé renfermant 70 mg d'alendronate sodique et 2800 UI de vitamine D<sub>3</sub>, soit un comprimé renfermant 70 mg d'alendronate sodique sans supplément de vitamine D. Les patients qui présentaient une carence en vitamine D (25-hydroxyvitamine < 22,5 nmol/L ou 9 ng/mL) au départ ont été exclus de l'étude. Les patients traités avec l'association alendronate sodique/cholécalférol (70 mg/2800 UI) ont présenté une réduction moindre des taux sériques de calcium (-0,9 %) que les sujets ayant reçu 70 mg d'alendronate sodique seul (-1,4 %). De même, on a observé une

hausse significativement moins élevée des taux d'hormone parathyroïdienne dans le groupe alendronate sodique/cholécalciférol (70 mg/2800 UI) que dans le groupe alendronate sodique à 70 mg seul (respectivement 14 % et 24 %).

La meilleure méthode pour évaluer la concentration de vitamine D dans l'organisme consiste à mesurer le taux de 25-hydroxyvitamine D. Dans l'étude de 15 semaines mentionnée précédemment, les taux initiaux de 25-hydroxyvitamine D étaient de 55,5 nmol/L (22,2 ng/mL) dans le groupe alendronate sodique/cholécalciférol et de 55,3 nmol/L (22,1 ng/mL) dans le groupe alendronate sodique seul. Après 15 semaines de traitement, les taux moyens de 25-hydroxyvitamine D dans le groupe alendronate sodique/cholécalciférol et dans le groupe alendronate sodique seul étaient respectivement de 57,8 nmol/L (23,1 ng/mL) et de 46,0 nmol/L (18,4 ng/mL), soit une différence de 26 % en faveur du traitement d'association. Les taux finaux de 25-hydroxyvitamine D à la semaine 15 sont résumés dans le tableau ci-dessous. La proportion de patients présentant un taux sérique de 25-hydroxyvitamine D < 37,5 nmol/L (15 ng/mL) était significativement moins élevée avec l'association alendronate sodique/cholécalciférol (70 mg/2800 UI) qu'avec 70 mg d'alendronate sodique seul (11,5 % c. 31,9 %,  $p < 0,001$ ).

<b>Taux de 25-hydroxyvitamine D à la semaine 15 d'un traitement par l'association alendronate sodique/cholécalciférol (70 mg/2800 UI) ou l'alendronate sodique (70 mg)*</b>						
	<b>Nombre (%) de patients</b>					
Taux de 25-hydroxyvitamine D (nmol/L [ng/mL])	< 22,5 [9]	22,5-35 [9-14]	37,5-47,5 [15-19]	50-60 [20-24]	62,5-72,5 [25-29]	75-155 [30-62]
Alendronate sodique/cholécalciférol (70 mg/2800 UI) (n = 357)	4 (1,1)	37 (10,4)	87 (24,4)	84 (23,5)	82 (23,0)	63 (17,7)
Alendronate sodique (70 mg) (n = 351)	46 (13,1)	66 (18,8)	108 (30,8)	58 (16,5)	37 (10,5)	36 (10,3)

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

Les patients qui ont terminé l'étude de 15 semaines mentionnée précédemment (n = 652) ont participé à une étude de prolongation de 24 semaines. Ils ont tous reçu l'association alendronate sodique/cholécalciférol (70 mg/2800 UI) et ont par la suite été répartis au hasard pour recevoir un supplément de 2800 UI de vitamine D<sub>3</sub> une fois par semaine (groupe 5600 UI de vitamine D<sub>3</sub>) ou le placebo correspondant (groupe 2800 UI de vitamine D<sub>3</sub>). À la fin des 24 semaines de prolongation du traitement (39 semaines après le début de l'étude initiale), les taux moyens de 25-hydroxyvitamine D étaient de 69,8 nmol/L (27,9 ng/mL) et de 64,0 nmol/L (25,6 ng/mL) dans les groupes ayant reçu 5600 UI et 2800 UI de vitamine D<sub>3</sub>, respectivement. La variation moyenne des taux de 25-hydroxyvitamine D par rapport aux taux initiaux était supérieure dans le groupe ayant reçu 5600 UI de vitamine D<sub>3</sub> ( $p < 0,001$ ). Le pourcentage de patients qui présentaient une hypercalciurie à la semaine 39 n'était pas statistiquement différent entre les groupes thérapeutiques.

Les taux finaux de 25-hydroxyvitamine D à la semaine 39 sont résumés dans le tableau qui suit. La proportion de patients présentant un taux sérique de 25-hydroxyvitamine D < 37,5 nmol/L

(15 ng/mL) était moins élevée dans le groupe ayant reçu 5600 UI de vitamine D<sub>3</sub> que dans celui ayant reçu 2800 UI (3,1 % c. 5,6 %;  $p < 0,12$ ), mais la différence n'était pas significative.

<b>Taux de 25-hydroxyvitamine D à la semaine 39 d'un traitement par l'association alendronate sodique/cholécalciférol</b>						
	<b>Nombre (%) de patients</b>					
Taux de 25-hydroxyvitamine D (nmol/L [ng/mL])	< 22,5 [9]	22,5-35 [9-14]	37,5-47,5 [15-19]	50-60 [20-24]	62,5-72,5 [25-29]	75-155 [30-62]
Alendronate sodique/ cholécalciférol (groupe 5600 UI de vitamine D <sub>3</sub> )* (n = 321)	0	10 (3,1)	29 (9,0)	79 (24,6)	87 (27,1)	116 (36,1)
Alendronate sodique/ cholécalciférol (groupe 2800 UI de vitamine D <sub>3</sub> )** (n = 320)	1 (0,3)	17 (5,3)	56 (17,5)	80 (25,0)	74 (23,1)	92 (28,8)

\* Les patients ont reçu de l'alendronate sodique (70 mg) ou l'association alendronate sodique/cholécalciférol (70 mg/2800 UI) durant l'étude initiale de 15 semaines, puis l'association alendronate sodique/cholécalciférol (70 mg/2800 UI) et un supplément additionnel de 2800 UI de vitamine D<sub>3</sub> durant la période de prolongation de 24 semaines.

\*\* Les patients ont reçu de l'alendronate sodique (70 mg) ou l'association alendronate sodique/cholécalciférol (70 mg/2800 UI) durant l'étude initiale de 15 semaines, puis l'association alendronate sodique/cholécalciférol (70 mg/2800 UI) et un placebo de vitamine D<sub>3</sub> durant la période de prolongation de 24 semaines.

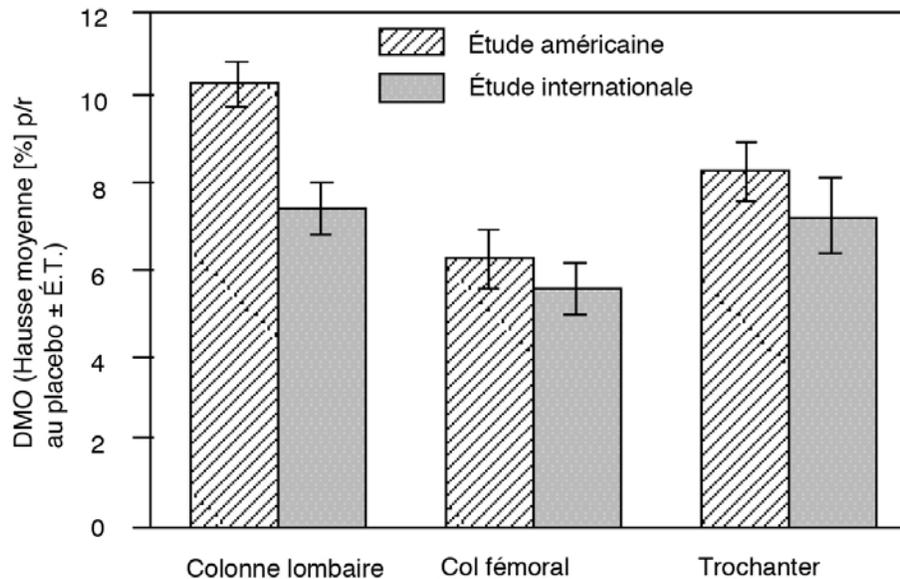
## **Études sur l'association alendronate sodique/cholécalciférol**

### **Femmes ménopausées**

#### **Effet sur la densité minérale osseuse**

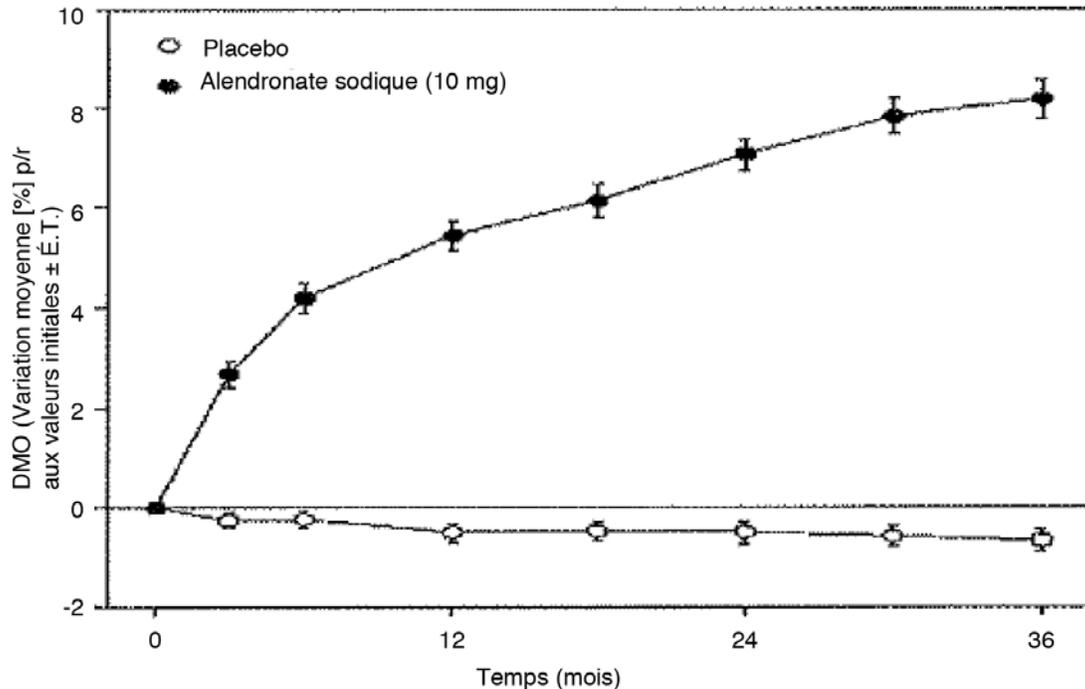
L'efficacité de l'alendronate sodique administré à raison de 10 mg une fois par jour à des femmes ménopausées de 44 à 84 ans atteintes d'ostéoporose (DMO de la colonne lombaire inférieure par au moins 2 écarts-types à la valeur moyenne observée avant la ménopause) a été démontrée dans quatre études cliniques d'une durée de 2 ou 3 ans menées à double insu et contrôlées par placebo. Deux d'entre elles, l'une menée aux États-Unis auprès de 478 patientes et l'autre, dans 15 pays (internationale) auprès de 516 patientes, étaient des études multicentriques d'envergure, d'une durée de 3 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 3 ans chez des patientes ayant reçu l'alendronate sodique à raison de 10 mg par jour, par rapport aux valeurs observées chez des patientes ayant reçu un placebo.

**Études sur le traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée**  
**Augmentation de la DMO 3 ans après le début des études**  
**Alendronate sodique 10 mg/j**



Dans les études combinées, la DMO de la colonne lombaire, du col du fémur et du trochanter des patientes ayant reçu le placebo a accusé une diminution significative de 0,65 % à 1,16 % après 3 ans. Par contre, des augmentations très importantes par rapport aux valeurs initiales et aux valeurs notées avec le placebo ont été obtenues pour chacun des sites de mesure et dans chacune des études chez les patientes qui avaient reçu l'alendronate sodique à raison de 10 mg par jour. La DMO du squelette entier a aussi augmenté de façon marquée dans les deux études, ce qui laisse penser que les augmentations de la masse osseuse du rachis et de la hanche n'ont pas eu lieu au détriment d'autres régions du squelette. L'augmentation de la DMO était perceptible à peine 3 mois après le début du traitement et s'est poursuivie pendant les 3 ans de l'étude (les résultats concernant la colonne lombaire sont présentés dans la figure qui suit). Durant la période de prolongation de 2 ans de ces études, le traitement avec l'alendronate sodique à raison 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). La DMO du col fémoral, de l'avant-bras et du corps entier n'a pas diminué. Ces données montrent que l'alendronate sodique renverse le cours de l'ostéoporose. Par ailleurs, l'efficacité de l'alendronate sodique n'a pas été influencée par l'âge, la race, la vitesse initiale de renouvellement osseux, l'état de la fonction rénale et l'utilisation concomitante de divers médicaments couramment prescrits.

**Études sur le traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée**  
**Effet de l'administration de 10 mg/j d'alendronate sodique en fonction du temps,**  
**par rapport au placebo**  
**Pourcentage de variation de la DMO de la colonne lombaire**  
**par rapport aux valeurs initiales**



Dans une étude distincte, l'administration d'alendronate sodique à raison de 10 mg/j durant 2 ans a provoqué des augmentations hautement significatives de la DMO du rachis, du col fémoral, du trochanter et du squelette entier comparativement au placebo ou à la calcitonine de saumon administrée par voie intranasale à raison de 100 UI/j.

L'équivalence thérapeutique entre l'alendronate sodique administré à raison de 70 mg une fois par semaine (n = 519) et le même agent administré à raison de 10 mg une fois par jour (n = 370) a été prouvée dans une étude multicentrique à double insu d'une durée de 1 an menée auprès de femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose. 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 régions du squelette ont été semblables dans les deux groupes thérapeutiques. Or, dans les autres études sur l'alendronate sodique, des variations de la DMO de cet ordre ont été associées à une baisse de l'incidence des fractures (voir ci-après).

**Effets de l'arrêt du traitement**

Les effets de l'arrêt du traitement par l'alendronate sodique à raison de 10 mg/j ont été évalués chez des patientes atteintes d'ostéoporose postménopausique qui avaient reçu ce médicament durant 1 an ou 2. Après l'arrêt du traitement, les marqueurs du renouvellement osseux sont progressivement revenus à leurs valeurs initiales et la DMO a cessé d'augmenter, mais on n'a pas observé d'accélération de la perte osseuse. Ces données indiquent qu'il faut suivre le

traitement par l'alendronate sodique de façon continue pour obtenir une augmentation graduelle de la masse osseuse.

### **Effet du traitement sur l'incidence des fractures**

On a effectué une analyse des données comprenant les résultats de l'étude américaine et ceux de l'étude internationale afin de comparer les effets de l'alendronate sodique (tous les groupes thérapeutiques : 5 ou 10 mg durant 3 ans, ou 20 mg durant 2 ans, suivis de 5 mg durant un an) sur l'incidence des fractures vertébrales à ceux du placebo. On a ainsi observé une diminution statistiquement significative (48 %) de la proportion de sujets ayant subi une ou plusieurs fractures vertébrales parmi les patientes ayant reçu l'alendronate sodique par rapport aux patientes ayant reçu le placebo (3,2 % c. 6,2 %). Une réduction encore plus marquée a aussi été observée quant au nombre total de fractures vertébrales (4,2 % c. 11,3 %). En outre, chez les patientes qui ont subi une fracture vertébrale, quelle qu'elle soit, celles qui ont reçu l'alendronate sodique 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, une analyse des données groupées (comprenant un éventail de doses  $\geq 2,5$  mg) de cinq études contrôlées par placebo (alendronate sodique : n = 1012, placebo, n = 590) d'une durée de 2 ou 3 ans (y compris les études américaine et internationale mentionnées ci-dessus) a permis d'observer une diminution significative de 29 % de l'incidence des fractures non vertébrales (alendronate sodique : 9,0 % c. placebo : 12,6 %). Comme dans le cas des fractures vertébrales, ces résultats montrent que les effets de l'alendronate sodique cadrent bien avec l'augmentation de la masse osseuse des autres parties du squelette.

L'étude FIT (Fracture Intervention Trial), menée chez des femmes ménopausées, comprenait deux volets : une étude de 3 ans menée chez des patientes présentant au moins une fracture par tassement vertébral au départ et une étude de quatre ans menée chez des patientes présentant une faible masse osseuse, mais pas de fracture vertébrale au départ.

### **FIT : Volet de 3 ans (patientes présentant au moins une fracture vertébrale au départ)**

Comme l'indique le tableau ci-après, cette étude à double insu menée auprès de 2027 patientes réparties aléatoirement dans deux groupes thérapeutiques (alendronate : n = 1022, placebo : n = 1005) montre que l'administration d'alendronate sodique produit une réduction statistiquement significative sur le plan clinique de l'incidence des fractures après 3 ans.

Effet de l'alendronate sodique sur l'incidence de fractures dans le volet de 3 ans de l'étude FIT (patientes présentant au moins une fracture vertébrale au départ)			
Caractéristiques des patientes	Pourcentage de patientes		Diminution (%) de l'incidence de fractures
	Alendronate sodique (n = 1022)	Placebo (n = 1005)	
<b>Diagnostic radiologique de fracture vertébrale<sup>†</sup></b>			
≥ 1 nouvelle fracture vertébrale	7,9	15,0	47***
≥ 2 nouvelles fractures vertébrales	0,5	4,9	90***
<b>Fracture (clinique) douloureuse</b>	2,3	5,0	54**
≥ 1 fracture vertébrale douloureuse	13,8	18,1	26**
Fracture douloureuse de tout type	1,1	2,2	51*
Fracture de la hanche	2,2	4,1	48*
Fracture du poignet (avant-bras)			

<sup>†</sup> Nombre de fractures vertébrales évaluables : alendronate sodique, n = 984; placebo n = 966.

\* p < 0,05

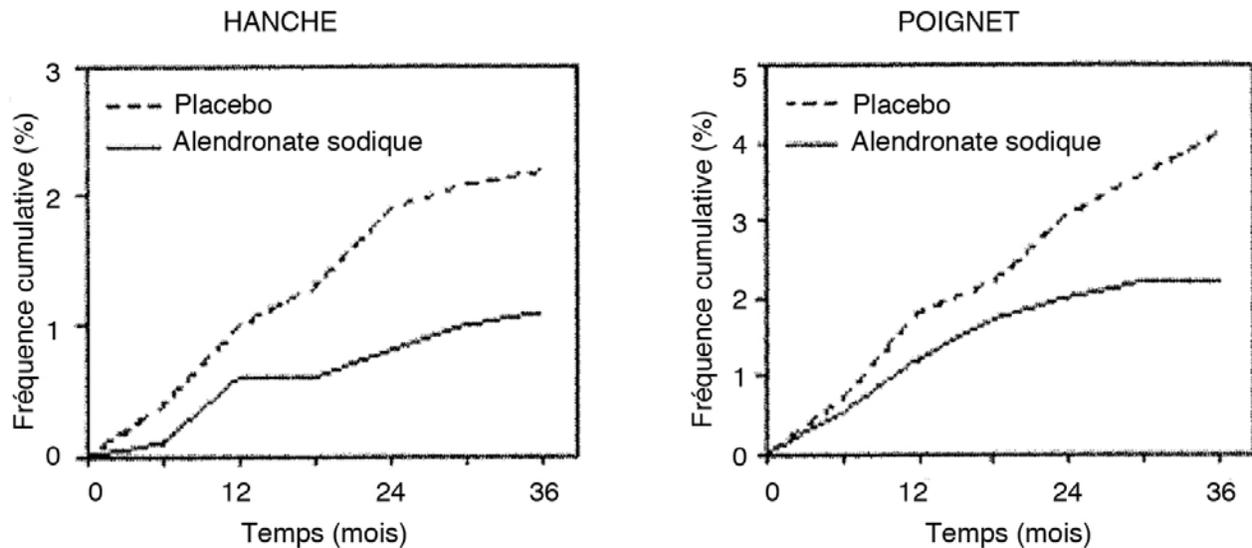
\*\* p < 0,01

\*\*\* p < 0,001

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

Les deux figures qui suivent montrent l'incidence cumulative des fractures du poignet ou de la hanche au cours du volet d'une durée de 3 ans de l'étude FIT. Dans les deux figures, l'incidence cumulative de ces types de fractures a été plus faible dans le groupe traité par l'alendronate sodique que dans le groupe placebo, et ce, pendant toute la durée de l'étude. L'alendronate sodique a réduit de 51 % l'incidence des fractures de la hanche, et de 48 % l'incidence des fractures du poignet. En outre, les données groupées d'études menées antérieurement sur le traitement de l'ostéoporose ont montré des réductions similaires de l'incidence des fractures de la hanche et du poignet.

**Incidence cumulative de fractures de la hanche et du poignet  
dans le volet de 3 ans de l'étude FIT  
(patientes présentant au moins une fracture vertébrale au départ)**



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

Cette étude à double insu menée auprès de 4432 patientes réparties aléatoirement en deux groupes thérapeutiques (alendronate sodique : n = 2214, placebo : n = 2218) constitue une démonstration supplémentaire de la réduction de l'incidence de fractures attribuable à l'alendronate sodique. Au départ, cette étude ne devait comprendre que des femmes atteintes d'ostéoporose (DMO du col du fémur inférieure d'au moins deux écarts-types à la DMO moyenne de jeunes femmes adultes). 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 à ce critère d'admission. L'étude a donc été menée chez des femmes atteintes d'ostéoporose et chez des femmes qui ne l'étaient pas. Le tableau ci-après présente les résultats obtenus chez les patientes atteintes d'ostéoporose.

<b>Effet de l'alendronate sodique sur l'incidence de fractures dans le volet de 4 ans de l'étude FIT (patientes ne présentant pas de fracture vertébrale au départ)</b>			
<b>Caractéristiques des patientes</b>	<b>Pourcentage de patientes</b>		<b>Diminution (%) de l'incidence de fractures</b>
	<b>Alendronate sodique (n = 1545)</b>	<b>Placebo (n = 1521)</b>	
≥ 1 fracture douloureuse	12,9	16,2	22**
≥ 1 fracture vertébrale <sup>††</sup>	2,5	4,8	48***
≥ 1 fracture vertébrale douloureuse	1,0	1,6	41 <sup>†††</sup>
Fracture de la hanche	1,0	1,4	29 <sup>†††</sup>
Fracture du poignet (avant-bras)	3,9	3,8	aucune

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

<sup>††</sup> Nombre de fractures vertébrales évaluables : alendronate sodique, n = 1426; placebo, n = 1428.

<sup>†††</sup> Non significatif

\*\* p = 0,01

\*\*\* p < 0,001

Chez toutes les patientes (y compris celles qui n'étaient pas atteintes d'ostéoporose), la réduction de l'incidence des fractures a été de :  $\geq 1$  fracture douloureuse, 14 % ( $p = 0,072$ );  $\geq 1$  fracture vertébrale, 44 % ( $p = 0,001$ );  $\geq 1$  fracture vertébrale douloureuse, 34 % ( $p = 0,178$ ); fracture de la hanche, 21 % ( $p = 0,44$ ). L'incidence de fractures du poignet était de 3,7 % dans le groupe alendronate sodique et de 3,2 % dans le groupe placebo (différence non significative).

#### **Données groupées des deux volets de l'étude FIT**

Les résultats des deux volets (3 et 4 ans) de l'étude FIT quant à la réduction de l'incidence des fractures sont présentés ci-dessous.

Effet de l'alendronate sodique sur l'incidence de fractures dans les volets de 3 et de 4 ans de l'étude FIT		
Diminution (%) de l'incidence de fractures Alendronate sodique c. placebo		
Caractéristiques des patientes	Patientes atteintes d'ostéoporose † (n = 5093)	Toutes les patientes (n = 6459)
<b>Diagnostic radiologique de fracture vertébrale</b> <sup>††</sup>		
≥ 1 fracture vertébrale	48***	46***
≥ 2 fractures vertébrales	88***	84***
<b>Fracture (clinique) douloureuse</b>		
Fracture douloureuse de tout type	24***	18**
Fracture vertébrale douloureuse	50***	47***
Fracture de la hanche	40*	36 <sup>††</sup>
Fracture du poignet (avant-bras) <sup>†††</sup>	18 <sup>‡</sup>	6 <sup>‡</sup>

† Comprend toutes les patientes admises à l'étude de 3 ans et toutes les patientes atteintes d'ostéoporose (DMO du col fémoral au départ inférieure d'au moins 2 É.-T. à la moyenne observée chez les femmes jeunes) qui ont participé à l'étude de 4 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 l'incidence des fractures du poignet a été observée dans l'étude de 3 ans (patientes présentant une fracture vertébrale au départ), mais pas dans l'étude de 4 ans (patientes n'ayant pas de fracture vertébrale au départ).

‡ Non significatif

\*  $p < 0,05$

\*\*  $p < 0,01$

\*\*\*  $p < 0,001$

<sup>††</sup>  $p = 0,059$

### Concordance des résultats sur l'incidence des fractures

Les réductions de l'incidence des fractures vertébrales (alendronate sodique c. placebo) obtenues dans les deux volets (3 et 4 ans) de l'étude FIT concordent avec celles qu'ont mises en évidence les données groupées des études américaine et internationale ayant porté sur le traitement de l'ostéoporose (voir plus haut), dans lesquelles 80 % des patientes ne présentaient pas de fracture vertébrale au départ. Durant ces études, le traitement avec l'alendronate sodique a entraîné une réduction d'environ 50 % (47 % dans le volet de 3 ans de l'étude FIT [ $p < 0,001$ ], 44 % dans le volet de 4 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 3 ans de l'étude FIT, l'alendronate sodique a entraîné une réduction d'environ 90 % de la proportion de patientes ayant présenté plusieurs nouvelles fractures vertébrales (au moins deux fractures;  $p < 0,001$ ). La conclusion qui s'impose est donc que l'alendronate sodique réduit l'incidence de fractures vertébrales indépendamment de la présence ou de l'absence d'antécédents.

Dans l'ensemble, ces résultats mettent en relief l'efficacité constante de l'alendronate sodique pour réduire l'incidence des fractures, notamment les fractures de la hanche et du rachis qui sont associées à une plus grande morbidité.

### Histologie osseuse

Une étude histologique de l'os menée auprès de 270 patientes ménopausées atteintes d'ostéoporose qui ont reçu des doses d'alendronate sodique variant de 1 à 20 mg/j durant 1 an,

2 ans ou 3 ans a mis en évidence une minéralisation et une architecture osseuses normales, en plus du ralentissement escompté du renouvellement osseux comparativement aux patientes du groupe placebo. Ces données, de pair avec l'histologie osseuse normale 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 par l'alendronate sodique est normal.

### **Hommes**

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

Ainsi, dans le cadre d'une étude multicentrique de 2 ans menée à double insu auprès d'hommes de 31 à 87 ans (63 en moyenne) et contrôlée par placebo, 241 sujets ont reçu de l'alendronate sodique à raison de 10 mg une fois par jour. Après 2 ans, l'augmentation relative (par rapport aux valeurs initiales) moyenne de la DMO des sujets ayant reçu la posologie de 10 mg/j se détaillait comme suit : colonne lombaire, 5,3 %; col du fémur, 2,6 %; trochanter, 3,1 %; ensemble du squelette, 1,6 % ( $p \leq 0,001$  dans tous les cas). Conformément aux résultats obtenus dans des études plus vastes réalisées chez des femmes ménopausées, l'alendronate sodique à raison de 10 mg par jour a réduit l'incidence 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.

Dans le cadre d'une autre étude multicentrique d'une durée de 1 an menée à double insu auprès d'hommes de 38 à 91 ans (âge moyen : 66 ans) et contrôlée par placebo, 167 sujets ont reçu 70 mg d'alendronate sodique une fois par semaine. 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 la dose quotidienne de 10 mg. Cette étude ne visait pas à déceler une différence sur le plan clinique quant à l'incidence des fractures entre les groupes alendronate et placebo. Cependant, dans d'autres études réalisées avec les comprimés d'alendronate à prise quotidienne ou à prise hebdomadaire, on a toujours observé une relation entre les hausses de la DMO (un paramètre de substitution) et les baisses de l'incidence des fractures (un paramètre clinique). On peut par conséquent présumer que cette relation s'applique également aux hommes qui reçoivent l'alendronate à raison d'une fois par semaine (voir RÉFÉRENCES).

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

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

Les effets sur la DMO que procurent l'alendronate sodique à raison de 10 mg une fois par jour et une œstrogénothérapie substitutive (œstrogènes conjugués à 0,625 mg/j), administrés seuls ou en association, ont été évalués dans le cadre d'une étude à double insu contrôlée par placebo, d'une durée de 2 ans, réalisée chez des femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique qui avaient subi une hystérectomie ( $n = 425$ ). Après 2 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 de l'alendronate (6,0 % dans les deux cas).

Les effets sur la DMO que procure l'ajout de l'alendronate sodique (pendant au moins un an) à une hormonothérapie substitutive (œstrogènes avec ou sans progestatif) à doses fixes ont été évalués dans le cadre d'une étude à double insu, contrôlée par placebo, d'une durée de 1 an, réalisée chez des femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique (n = 428). Ainsi, l'ajout de l'alendronate sodique 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 entraîné une augmentation 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 pas l'envergure permettant d'évaluer l'efficacité du traitement d'association pour diminuer les fractures, et aucune différence notable relativement à l'incidence des fractures n'a été observée entre les groupes thérapeutiques.

### Études comparatives sur la biodisponibilité

Dans une étude menée au su, avec répartition aléatoire et permutation portant sur une dose unique administrée après le jeûne de la nuit, lequel a été suivi d'un jeûne additionnel de 2 heures, la biodisponibilité de l'alendronate contenu dans les comprimés renfermant l'association alendronate sodique/cholécalciférol (70 mg d'alendronate/2800 UI de vitamine D<sub>3</sub>) a été égale à celle de l'alendronate contenu dans les comprimés renfermant de l'alendronate seulement (70 mg d'alendronate) chez 207 volontaires, hommes et femmes, en bonne santé. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

<b>Alendronate</b> <b>(1 comprimé de 70 mg d'alendronate/2800 UI de vitamine D<sub>3</sub> c.</b> <b>1 comprimé de 70 mg d'alendronate, à jeun)</b> <b>D'après les données mesurées</b> <b>non corrigées en fonction de la puissance</b> <b>Moyenne géométrique*</b> <b>Moyenne arithmétique (% CV)</b>				
Paramètre	Alendronate sodique/cholécalciférol 70 mg d'alendronate/ 2 800 UI de vitamine D <sub>3</sub>	Alendronate sodique 70 mg	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
Ae <sub>0-T</sub> <sup>‡</sup> (mcg)	197,5 296,7 (126,8)	191,9 287,3 (89,7)	102,9	90,7 – 116,8
Taux <sub>max</sub> <sup>†</sup> (mcg/h)	21,0 31,6 (121,6)	20,8 30,9 (89,7)	100,8	89,3 – 114,0

\* Moyenne des moindres carrés.

‡ Quantité d'alendronate excrété inchangé dans l'urine entre le temps 0 et 36 heures.

† Taux d'excrétion urinaire maximal d'alendronate (fondé sur quatre prélèvements à des moments différents [avant l'administration de la dose, puis 8 h, 24 h et 36 h après l'administration de la dose]).

Dans une étude menée au su, avec répartition aléatoire et permutation portant sur une dose unique administrée après le jeûne de la nuit, lequel a été suivi d'un jeûne additionnel de 2 heures,

la biodisponibilité de l'alendronate contenu dans les comprimés renfermant l'association alendronate sodique/cholécalciférol (70 mg d'alendronate/5600 UI de vitamine D<sub>3</sub>) a été égale à celle de l'alendronate contenu dans les comprimés renfermant de l'alendronate seulement (70 mg d'alendronate) chez 220 volontaires, hommes et femmes, en bonne santé. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

<b>Alendronate</b> <b>(1 comprimé de 70 mg d'alendronate/5600 UI de vitamine D<sub>3</sub> c.</b> <b>1 comprimé de 70 mg d'alendronate, à jeun)</b> <b>D'après les données mesurées</b> <b>non corrigées en fonction de la puissance</b> <b>Moyenne géométrique*</b> <b>Moyenne arithmétique (% CV)</b>				
Paramètre	Alendronate sodique/cholécalciférol 70 mg d'alendronate/ 5600 UI de vitamine D <sub>3</sub>	Alendronate sodique 70 mg	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
Ae <sub>0-T</sub> <sup>‡</sup> (mcg)	133,6 228,3 (307,3)	132,2 257,9 (306,5)	101,0	92,2 – 110,8
Taux <sub>max</sub> <sup>†</sup> (mcg/h)	14,5 24,9 (346,6)	14,2 23,7 (168,3)	101,8	92,9 – 111,5

\* Moyenne des moindres carrés.

‡ Quantité d'alendronate excrété inchangé dans l'urine entre le temps 0 et 36 heures.

† Taux d'excrétion urinaire maximal d'alendronate (fondé sur quatre prélèvements à des moments différents [avant l'administration de la dose, puis 8 h, 24 h et 36 h après l'administration de la dose]).

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Mode d'action

#### Alendronate sodique

Les études menées chez l'animal ont mis en évidence le mode d'action qui suit. À l'échelle cellulaire, l'alendronate se concentre de préférence aux endroits qui sont le siège d'une résorption osseuse, plus précisément sous les ostéoclastes. Les ostéoclastes adhèrent normalement à la surface de l'os, mais ne présentent pas la bordure en brosse évoquant une résorption active. L'alendronate n'influe pas sur la mobilisation des ostéoclastes ni sur leur fixation à l'os, mais il inhibe leur activité. Des études chez la souris portant sur la localisation dans l'os de l'alendronate radioactif marqué au tritium [<sup>3</sup>H] ont montré que le captage de ce composé est environ 10 fois plus élevé sur les surfaces osseuses occupées par les ostéoclastes que sur les surfaces occupées par les ostéoblastes. L'examen de l'os 6 et 49 jours après l'administration du [<sup>3</sup>H]alendronate à des rats et à des souris, respectivement, a montré que de l'os normal se forme par-dessus l'alendronate et que ce dernier se trouve incorporé dans la matrice où il n'exerce plus d'activité pharmacologique. Par conséquent, pour que le médicament exerce son activité inhibitrice à l'égard des ostéoclastes sur les nouvelles surfaces de résorption, il doit être administré de façon continue. Selon des études d'histomorphométrie menées chez le rat et le babouin, le traitement par l'alendronate réduit la vitesse de renouvellement de l'os (c'est-à-dire le nombre de sites qui sont le siège d'un remodelage osseux). En outre, le taux de

formation osseuse dans ces sites dépasse le taux de résorption, ce qui entraîne une augmentation progressive de la masse osseuse.

### **Cholécalciférol**

La vitamine D<sub>3</sub> est produite dans la peau par la conversion photochimique du 7-déshydrocholestérol en prévitamine D<sub>3</sub> sous l'action des rayons ultraviolets. La prévitamine D<sub>3</sub> subit ensuite une isomérisation non enzymatique et est convertie en vitamine D<sub>3</sub>. En l'absence d'une exposition adéquate aux rayons du soleil, la vitamine D<sub>3</sub> devient un nutriment alimentaire essentiel. La vitamine D<sub>3</sub>, qu'elle soit produite par la peau ou qu'elle provienne de l'alimentation (absorbée dans les chylomicrons), est convertie dans le foie en 25-hydroxyvitamine D<sub>3</sub>. La conversion en 1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> (calcitriol), l'hormone active mobilisatrice du calcium, dans les reins est stimulée à la fois par la parathormone et par l'hypophosphatémie. Le principal effet de la 1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> est l'augmentation de l'absorption intestinale du calcium et du phosphore ainsi que la régulation du calcium sérique, de l'excrétion rénale du calcium et du phosphore, de la formation osseuse et de la résorption osseuse.

La vitamine D<sub>3</sub> est nécessaire à la formation d'un tissu osseux normal. Une carence en vitamine D survient lorsque l'exposition aux rayons du soleil et l'apport alimentaire sont inadéquats. Elle est associée à un bilan calcique négatif, à une perte osseuse et à une augmentation du risque de fracture des os. Dans les cas graves, la carence en vitamine D peut entraîner une hyperparathyroïdie secondaire, une hypophosphatémie, une faiblesse des muscles proximaux et une ostéomalacie, ce qui augmente encore le risque de chute et de fracture chez les personnes atteintes d'ostéoporose. La prise d'un supplément de vitamine D diminue ces risques et leurs conséquences.

### **Pharmacologie animale**

La capacité de l'alendronate à prévenir ou à renverser la perte osseuse liée au déficit œstrogénique a été évaluée *in vivo* chez le babouin et le rat.

Chez le babouin adulte ovariectomisé, les os subissent des modifications semblables à celles que l'on observe chez les femmes présentant une carence en œstrogènes. Dans les deux cas, ces modifications donnent rapidement lieu à une augmentation des marqueurs biochimiques de l'ostéorésorption (p. ex. désoxypyridinoline) et de l'ostéof ormation (p. ex. phosphatase alcaline sérique et ostéocalcine). L'alendronate administré par voie intraveineuse à la dose de 0,05 mg/kg ou de 0,25 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 24 mois (l'équivalent de doses orales\* d'environ 25 et 125 mg/j chez l'humain) a entraîné le maintien du taux des marqueurs biologiques, ou une légère réduction proportionnelle à la dose. Fait important, le traitement continu n'a pas causé une inhibition progressive du renouvellement osseux durant cette étude de 24 mois. D'après l'examen histomorphométrique de l'os spongieux, l'alendronate administré pendant 24 mois a prévenu l'intensification du renouvellement osseux due à l'ovariectomie et a entraîné une augmentation importante du volume osseux vertébral, ces effets étant proportionnels à la dose administrée. L'alendronate a aussi diminué le renouvellement osseux dans l'os cortical du radius et s'est opposé à l'augmentation de la porosité de l'os cortical. Le bilan osseux a été positif dans chacune des unités individuelles de remodelage (unités multicellulaires de base) tant au niveau de l'os trabéculaire que de l'os cortical. Le tissu osseux de toutes les régions étudiées était

---

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

normal. En outre, l'alendronate a entraîné une augmentation substantielle de la DMO de la colonne lombaire et de la résistance de l'os trabéculaire vertébral. On a établi une étroite corrélation entre la DMO de la colonne lombaire et la résistance de l'os. En résumé, ces études indiquent que même à des doses équivalant à une dose orale\* d'environ 125 mg/j chez l'humain, l'alendronate préserve l'intégrité de l'os normal tout en provoquant une augmentation de la masse et de la résistance osseuses.

Par ailleurs, l'alendronate a entraîné une augmentation de la masse osseuse et de la résistance du rachis chez des rates ayant subi une ovariectomie. Des rates de 3 mois ont subi une ovariectomie et, 4 mois plus tard, ont été soumises à un traitement par l'alendronate à la posologie de 0, 0,28, 2,8 ou 28 mcg/kg par voie sous-cutanée deux fois par semaine (l'équivalent de doses orales\* de 0, 0,57, 5,7 et 57 mg/j chez l'humain pendant 6 mois). L'évaluation des propriétés mécaniques de la colonne lombaire a montré que l'ovariectomie a causé une réduction importante de la rigidité de l'os et, conséquemment, de sa résistance. La résistance et la masse trabéculaire vertébrales ont augmenté proportionnellement à la dose chez les rates traitées par l'alendronate, comparativement aux témoins.

Dans une autre étude, des rates de 6,5 mois ont subi une ovariectomie. Six mois plus tard, un traitement au moyen de l'alendronate a été amorcé à la dose de 1,8 ou de 18 mcg/kg par voie sous-cutanée (l'équivalent de doses orales\* de 3,7 et 37 mg/j chez l'humain), deux fois par semaine, pour une durée de 1 an.

Le traitement par l'alendronate a provoqué un ralentissement du remodelage osseux et une augmentation de la masse osseuse proportionnels à la dose, à la fois dans l'os trabéculaire et dans l'os cortical. Les augmentations de la masse osseuse étaient en corrélation avec l'augmentation de la résistance du rachis et, à la dose la plus élevée, ces variations ont été significatives par rapport aux valeurs observées chez les témoins. Chez les rates traitées par l'alendronate, l'os était normal sur le plan histologique, la vitesse de minéralisation était aussi normale et aucun signe d'ostéomalacie n'a été décelé.

Dans une étude sur la prévention de la perte osseuse consécutive à une carence en œstrogènes, des rates de 4 mois ont subi une ovariectomie. Le jour suivant, un traitement par l'alendronate a été amorcé à des doses de 0,1 ou de 0,5 mg/kg/j par gavage pour une durée de 1 an. Le traitement par l'alendronate à raison de 0,5 mg/kg/j a prévenu la perte osseuse liée à l'ovariectomie ainsi que la baisse de la résistance osseuse observée chez les rates témoins non traitées soumises à l'ovariectomie. Le traitement par l'alendronate a aussi maintenu les valeurs des paramètres histomorphométriques dans la plage des valeurs observées chez les rates témoins non traitées qui n'avaient pas été soumises à l'ovariectomie.

Des résultats similaires, notamment une augmentation de la masse et de la résistance osseuses, ainsi que la formation d'un tissu osseux normal, ont été obtenus chez des rats normaux en croissance, tant mâles que femelles, qui avaient reçu depuis l'âge de 6 semaines de l'alendronate à des doses allant jusqu'à 3,75 mg/kg/j pendant 2 ans.

---

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

Les effets de l'alendronate sur la capacité de résorption de l'os ont aussi été étudiés au moyen d'un modèle d'ostéof ormation rapide consécutive à des lésions infligées à la moelle osseuse chez le rat. L'os formé durant un traitement quotidien par l'alendronate administré à la dose de 1 mcg/kg par voie sous-cutanée (l'équivalent d'une dose orale\* de 7,1 mg/j chez l'humain) a été entièrement résorbé à un rythme identique à celui observé dans le groupe témoin. L'os formé sous l'action de l'alendronate administré à la dose de 2 mcg/kg/j par voie sous-cutanée a subi une résorption complète dans les 24 jours qui ont suivi l'arrêt du traitement, comparativement à 14 jours dans le groupe témoin. L'os formé aux doses de 8 et de 40 mcg/kg/j par voie sous-cutanée a aussi été résorbé, quoique à un rythme plus lent, ce qui indique que même à des doses équivalant à une dose orale\* de 285 mg/j chez l'humain, le traitement avec l'alendronate n'entraîne pas une inhibition complète de la résorption osseuse.

Dans une étude de 3 ans où des chiens adultes normaux ont reçu de l'alendronate à des doses orales pouvant atteindre 1 mg/kg/j (l'équivalent d'une dose orale\* de 50 mg/j chez l'humain), aucune fracture spontanée ni aucun signe d'ostéomalacie n'ont été constatés. Certaines observations ressortent d'une analyse histomorphométrique des variables statiques et dynamiques du remodelage osseux dans la colonne lombaire : (1) aucun effet sur la masse osseuse corticale ou trabéculaire, ni sur l'architecture de l'os trabéculaire; (2) une légère diminution escomptée de la vitesse du renouvellement osseux; (3) aucun effet sur la maturation du tissu ostéoïde, laquelle permet de mesurer l'intervalle entre l'apposition et la minéralisation de la nouvelle matrice osseuse. Une évaluation biomécanique n'a montré aucun effet nuisible sur la résistance osseuse. La quantité d'alendronate présente dans l'os après un traitement de 3 ans à des doses orales\* équivalent à 50 mg/j chez l'humain a été négligeable (12 ppm) par rapport au contenu minéral osseux total.

L'administration orale de 2 mg/kg/j d'alendronate (l'équivalent d'une dose\* orale de 100 mg/j) pendant 9 semaines avant et/ou 16 semaines après une fracture expérimentale n'a eu aucun effet nuisible sur la consolidation chez le chien. Un retard a toutefois été noté dans le remodelage du cal.

Aucune modification importante des fonctions cardiovasculaire, rénale, gastrique et respiratoire n'a été observée chez le chien dans des études pharmacologiques additionnelles évaluant l'effet de l'alendronate sur les divers systèmes et appareils, non plus que sur le système nerveux central chez la souris.

Quatre heures après l'administration intraveineuse à des souris de [<sup>3</sup>H]alendronate, la fixation de l'alendronate radioactif sur les surfaces occupées par les ostéoclastes a été environ 10 fois plus élevée que sa fixation sur les surfaces occupées par les ostéoblastes, et ce, pour une gamme étendue de doses, ce qui met en évidence l'affinité de l'alendronate pour les surfaces de résorption.

L'activité inhibitrice de l'alendronate sur la résorption et la minéralisation de l'os a été comparée à celle de l'etidronate dans l'épreuve de Schenk, reposant sur l'examen histologique des épiphyses de rats en croissance. Dans cet essai, la dose d'alendronate la plus faible qui a altéré la minéralisation de l'os a été 6 000 fois plus grande que la dose inhibant l'ostéorésorption, ce qui

---

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

semble témoigner de la marge d'innocuité de l'alendronate en ce qui concerne l'ostéomalacie d'origine médicamenteuse. On ignore toutefois la portée de ces résultats chez l'humain.

## **TOXICOLOGIE**

Les données suivantes reposent sur les résultats observés isolément avec l'alendronate sodique et le cholécalciférol.

### **Toxicité aiguë**

#### **Alendronate sodique**

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

#### **Cholécalciférol**

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

### **Toxicité chronique**

#### **Alendronate sodique**

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 3 ans chez des chiens a mis en évidence le maintien de l'intégrité de l'os spongieux primaire dans les zones de formation endochondrale, une réduction soutenue de l'activité de la phosphatase alcaline et une réduction transitoire des concentrations sériques de calcium et de phosphates, effets qui sont associés à l'activité pharmacologique souhaitée de l'alendronate. La dose nécessaire pour provoquer une néphrotoxicité chez l'espèce la plus sensible à cet égard, soit le chien, correspondait à une dose\* d'au moins 100 mg chez l'humain. Cet effet s'est aussi manifesté chez le rat à des doses plus élevées. Seuls les rongeurs ont présenté une intoxication gastro-intestinale, effet secondaire qui serait attribuable à l'action directe du médicament sur la muqueuse et qui n'a été noté qu'à des doses supérieures à 2,5 mg/kg/j.

#### **Cholécalciférol**

L'évaluation de la toxicité du cholécalciférol (vitamine D3) dans une étude portant sur l'administration orale de doses multiples pendant 26 semaines chez des rats a mis en évidence une néphrocalcinose et un phéochromocytome dans la médullosurrénale. Ces phénomènes ont été observés à des doses de  $\geq 5\ 000$  UI/kg/j.

---

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

## Carcinogénèse

### Alendronate sodique

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

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

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

### Cholécalciférol

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

## Mutagenèse

### Alendronate sodique

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

### Cholécalciférol

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

## **Reproduction**

### **Alendronate sodique**

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/j. 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 de calcium. Enfin, il a été clairement établi que la dose sans effet est de 1,25 mg/kg/j.

### **Cholécalciférol**

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

## **Développement**

### **Alendronate sodique**

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

### **Cholécalciférol**

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

## RÉFÉRENCES

1. Balena R, Toolan BC, Shea M, Markatos A, Myers ER, Lee SC, Opas EE, Seedor JG, Klein H, Frankenfield D, Quartuccio H, Fioravanti C, Clair J, Brown E, Hayes WC, Rodan GA. The effects of 2-year treatment with the aminobisphosphonate alendronate on bone metabolism. Bone histomorphometry, and bone strength in ovariectomized nonhuman primates. *J Clin Invest* 1993;92:2577-86.
2. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-41.
3. Black DM, Reiss TF, Nevitt MC, Cauley J, Karpf D, Cummings SR. Design of the fracture intervention trial. *Osteoporosis Int* 1993;Suppl. 3:S29-39.
4. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barret-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ. Effects of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. *JAMA* 1998;280(24):2077-82.
5. Hosking D, Chilvers CED, Christiansen C, Ravn P, Wasnich R, Ross P, McClung M, Baleske A, Thompson D, Daley M, Yates AJ. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. *N Engl J Med* 1998;338:485-92.
6. Jablonski NG, Chaplin G. Evolution of human skin coloration. *J of Human Evolution* 2000;39:57-106.
7. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, Ensrud KE, Johnston CC, Adami S, Harris ST, Santora II AC, Hirsch LJ, Oppenheimer L, Thompson D. Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. A Meta-Analysis. *JAMA* 1997;277:1159-64.
8. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P, Vandormael K, Lombardi A. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343:604-10.
9. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, Thamsborg G, Liberman UA, Delmas PD, Malice MP, Czachur M, Daifotis AG. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;339:292-9.

10. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, Felsenberg D, Recker RR, Tonino RP, Roux C, Pinchera A, Foldes AJ, Greenspan SL, Levine MA, Emkey R, Santora II AC, Kaur A, Thompson DE, Yates J, Orloff JJ. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging Clin Exp Res* 2000;12(1):1-12.
11. Selby PL, Davies M, Adams JE. Do men and women fracture bones at similar bone densities? *Osteoporosis Int* 2000;11:153-7.
12. Siris E, Weinstein RS, Altman R, Conte JM, Favus M, Lombardi A, Lyles K, McIlwain H, Murphy WA Jr, Reda C, Rude R, Seton M, Tiegs R, Thompson D, Tucci JR, Yates AJ, Zimering M. Comparative study of alendronate versus etidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(3):961-7.
13. Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD, Peverly CA, Kher U, Santora AC. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med* 1996;101:488-501.
14. Webb AR, Kline I, Holick MF. Influence of seasons and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D<sub>3</sub>: Synthesis in human skin. *Journal of Clinical Endocrinology* 1988;67:373-378.
15. Yamamoto M, Markatos A, Seedor JG, Masarachia P, Gentile M, Rodan GA, Balena R. The effects of the aminobisphosphonate alendronate on thyroid hormone-induced osteopenia in rats. *Calcif Tissue Int* 1993;53:278-82.
16. Brown JP, Josse RG, Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167(10 suppl):S1-S34.
17. Monographie de produit de <sup>Pr</sup>FOSAVANCE<sup>®</sup>, Merck Canada inc. Date de révision : 26 mai 2017.
18. Une étude visant à comparer la biodisponibilité de doses uniques de comprimés renfermant l'association alendronate sodique/cholécalciférol chez des sujets à jeun. Données internes chez Teva Canada Limitée.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**Pr<sup>r</sup>TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL**  
(alendronate sodique/cholécalciférol)

**Comprimés à prise hebdomadaire**

**70 mg d'alendronate + 70 mcg de cholécalciférol (2800 UI de vitamine D<sub>3</sub>)**

**Pr<sup>r</sup>TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL**  
(alendronate sodique/cholécalciférol)

**Comprimés à prise hebdomadaire**

**70 mg d'alendronate + 140 mcg de cholécalciférol (5600 UI de vitamine D<sub>3</sub>)**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TEVA-

ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-

ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

**Veillez lire ce feuillet de renseignements attentivement avant de commencer à prendre TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL et relisez-le chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance.**

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Les raisons d'utiliser ce médicament :

TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL est le nom de marque d'un comprimé contenant deux ingrédients actifs, l'alendronate sodique et le cholécalciférol (vitamine D<sub>3</sub>). Ce médicament ne peut être obtenu **que sur ordonnance** du médecin. L'alendronate sodique appartient à une classe de médicaments non hormonaux appelés *bisphosphonates*. Le cholécalciférol est la forme naturelle de la vitamine D.

Votre médecin vous a prescrit TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL parce que vous êtes atteint d'une maladie appelée *ostéoporose*. TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées ainsi que chez les hommes.

Comme on ignore la durée du traitement de l'ostéoporose avec TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL, il serait bon que vous discutiez périodiquement avec votre médecin de la nécessité de poursuivre le traitement avec ce médicament pour déterminer si TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL convient toujours dans votre cas.

#### Les effets de ce médicament :

##### **Qu'est-ce qui assure le maintien de l'intégrité des os?**

Le tissu osseux subit un processus normal de reconstruction qui a lieu en permanence dans l'ensemble du squelette. Tout d'abord, l'os ancien est éliminé (résorbé), puis de l'os nouveau est déposé (formé) sur la surface osseuse. C'est l'équilibre entre le processus de résorption et le processus de formation qui conserve vos os sains et solides.

##### **Qu'est-ce que l'ostéoporose et pourquoi faut-il la traiter?**

L'ostéoporose consiste en un amincissement et un affaiblissement des os. C'est une maladie qui survient fréquemment chez les femmes ménopausées, mais qui peut aussi toucher les hommes. Chez la femme, l'ostéoporose survient généralement plusieurs années après la ménopause, laquelle se manifeste lorsque les ovaires cessent de produire des œstrogènes — hormones sexuelles femelles — ou lorsqu'ils sont enlevés, par exemple lors d'une hystérectomie (ablation de l'utérus). Plus la ménopause survient tôt, plus le risque d'ostéoporose est grand.

Chez l'homme, l'ostéoporose peut survenir pour différentes raisons, par exemple le vieillissement ou la baisse des taux de testostérone — hormone sexuelle mâle. Dans tous les cas, l'os est résorbé plus rapidement qu'il n'est formé, de sorte qu'il se produit une perte osseuse qui affaiblit les os. Par conséquent, pour préserver la santé du squelette, il importe de maintenir la masse osseuse et d'empêcher que la perte osseuse ne se poursuive. Au début, l'ostéoporose ne cause habituellement pas de symptômes. Toutefois, si cette maladie n'est pas traitée, elle peut finir par provoquer des fractures (cassures des os). Bien que les fractures soient habituellement douloureuses, les fractures de la colonne vertébrale peuvent passer inaperçues jusqu'à ce qu'elles entraînent une diminution de la taille (grandeur). Les fractures peuvent survenir au cours des activités quotidiennes normales, par exemple quand vous soulevez des objets, ou à la suite de blessures mineures qui, en général, ne provoquent pas de fractures de l'os normal. Les fractures surviennent habituellement à la hanche, à la colonne vertébrale ou au poignet et peuvent entraîner non seulement de la douleur, mais aussi des déformations et une invalidité considérables (tels un dos voûté résultant d'une incurvation de la colonne vertébrale et une perte de mobilité).

##### **Que dois-je savoir sur la vitamine D?**

La vitamine D est un nutriment essentiel, nécessaire à l'absorption du calcium et à la santé osseuse. La principale source de vitamine D est l'exposition au soleil, qui permet à la peau de la fabriquer. En hiver cependant, le soleil est trop faible au Canada pour que la peau produise de la vitamine D. Même en été, la quantité de soleil qui atteint la peau peut être insuffisante, en raison des vêtements ou de l'application d'écrans solaires. De plus, à mesure que nous vieillissons, notre peau devient de moins en moins capable de fabriquer la vitamine D. Très peu d'aliments sont des sources naturelles de vitamine D. Certains (p. ex. le lait, certaines marques de jus d'orange et de céréales pour le petit déjeuner) sont donc enrichis en vitamine D.

La consommation d'une trop faible quantité de vitamine D

entraîne une mauvaise absorption du calcium et de faibles taux de phosphates, deux minéraux nécessaires à la solidité des os. Même si votre alimentation est riche en calcium ou que vous preniez des suppléments de calcium, votre organisme ne pourra l'absorber correctement si votre apport de vitamine D est insuffisant. Or un apport trop faible en vitamine D peut entraîner une perte osseuse et mener à l'ostéoporose, et une carence grave peut se traduire par une faiblesse musculaire, ce qui peut entraîner des chutes et augmenter le risque de fracture. La prise de suppléments de vitamine D réduit ce risque et les conséquences qui en découlent.

TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL ne doit pas être administré seul pour traiter la carence en vitamine D.

**Comment TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL traite-t-il l'ostéoporose?**

Votre médecin vous a prescrit TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL pour traiter votre ostéoporose. L'alendronate sodique contenu dans TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL permet non seulement de prévenir la perte osseuse, mais il contribue aussi à remplacer le tissu osseux détruit et à augmenter votre masse osseuse, ce qui renforce les os et diminue le risque de fracture. Ainsi, TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL renverse la progression de l'ostéoporose.

Si vous avez plus de 70 ans, êtes confiné à votre domicile ou souffrez d'une maladie chronique, il se peut que vous ayez besoin de prendre de la vitamine D en plus de celle que renferme TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL. Étant donné qu'en hiver le soleil est trop faible au Canada pour permettre la production de vitamine D, la plupart des personnes qui vivent dans ce pays peuvent également avoir besoin de prendre des suppléments de vitamine D.

TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL ne contient pas de calcium. Votre médecin pourrait donc vous recommander de prendre des suppléments de calcium.

Il pourrait également vous recommander d'apporter certaines modifications à votre mode de vie, notamment les suivantes :

**Cesser de fumer.** L'usage du tabac semble accélérer le rythme de la perte osseuse et, par conséquent, pourrait augmenter le risque de fracture.

**Faire de l'exercice.** Les os, tout comme les muscles, ont besoin d'exercice pour demeurer sains et solides. Consultez votre médecin avant de commencer un programme d'exercice physique.

**Avoir une alimentation équilibrée.** Votre médecin vous recommandera peut-être de modifier votre alimentation ou de prendre des suppléments diététiques.

**Réduire sa consommation d'alcool.**

**Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

Ne prenez pas TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL

si l'un des énoncés suivants vous concerne :

- 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'un des ingrédients de ce médicament.
- Votre taux de calcium sanguin est faible.
- Vous avez une maladie rénale GRAVE. En cas de doute, parlez-en avec votre médecin.

**Les ingrédients médicinaux sont :**

Un comprimé TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL (70 mg/2800 UI) contient 70 mg d'alendronate et 70 mcg de cholécalférol (2800 UI de vitamine D<sub>3</sub>).

Un comprimé TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL (70 mg/5600 UI) contient 70 mg d'alendronate et 140 mcg de cholécalférol (5600 UI de vitamine D<sub>3</sub>).

**Les ingrédients non médicinaux sont :**

Alcool polyvinylique – partiellement hydrogéné, butylhydroxytoluène, cellulose microcristalline, cellulose microcristalline granulée, copovidone, dioxyde de titane, mannitol, polyéthylèneglycol, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, sucrose, talc et triglycérides à chaînes moyennes.

Les comprimés TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL ne renferment pas de gluten.

**Les formes pharmaceutiques sont :**

TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL (70 mg/2800 UI) est offert sous forme de comprimés blancs à blanc cassé en forme de capsule, portant la marque « A70 » gravée d'un côté et la marque « 2800 » gravée de l'autre.

TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL (70 mg/5600 UI) est offert sous forme de comprimés blancs à blanc cassé en forme de capsule, portant la marque « A70 » gravée d'un côté et la marque « 5600 » gravée de l'autre.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**AVANT d'utiliser TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL, mentionnez à votre médecin ou à votre pharmacien si l'un ou l'autre des énoncés suivants vous concernent :**

- Vous avez un cancer, une maladie des gencives, une hygiène buccale non adéquate, ou vous êtes diabétique.
- Vous recevez une chimiothérapie ou une radiothérapie.
- Vous prenez des corticostéroïdes ou des immunodépresseurs.
- Vous 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 (p. ex. bévacicumab).
- Vous fumez ou vous avez déjà fumé.
- Vous consommez beaucoup d'alcool.

Si l'un de ces énoncés s'applique à vous, passez un examen dentaire avant de commencer à prendre TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL.

- Vous avez un trouble médical passé ou actuel, y compris une maladie rénale connue.
- Vous avez des problèmes dentaires ou en avez eu dans le passé.
- Vous avez des allergies.
- Vous avez de la difficulté à avaler ou vous souffrez de troubles digestifs.

Votre médecin pourrait vérifier si vous :

- fumez;
- avez ou avez eu une affection des dents ou des gencives;
- portez des dentiers qui sont mal ajustés;
- présentez d'autres maladies concomitantes, comme un faible nombre de globules rouges (anémie), ou si votre sang ne peut coaguler normalement (formation de caillots).

### Troubles digestifs

Certains patients peuvent avoir des troubles digestifs pendant le traitement par TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL. Certains de ces troubles peuvent être graves, par exemple une irritation ou une ulcération de l'œsophage (le tube qui relie la bouche à l'estomac), lesquelles peuvent causer des douleurs à la poitrine, des brûlures d'estomac, ou encore une difficulté à avaler ou des douleurs lorsque vous avalez. Ces réactions risquent davantage de survenir si vous ne buvez pas la quantité d'eau recommandée avec TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL, ou encore si vous vous allongez dans les 30 minutes qui suivent la prise du médicament ou avant d'avoir pris votre premier repas de la journée.

### Consultez votre médecin si :

- vous ressentez de la douleur aux oreilles ou observez qu'un liquide s'en écoule lors du traitement avec TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL, car ces signes pourraient indiquer une atteinte de la structure osseuse de l'oreille.

### Emploi durant la grossesse et l'allaitement

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

### Emploi chez les enfants

TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL n'est pas indiqué chez les personnes de moins de 18 ans et ne doit donc pas leur être administré.

### Emploi chez les personnes âgées

L'association alendronate sodique/cholécalciférol est tout aussi efficace et tout aussi bien tolérée chez les personnes âgées que chez les patients de moins de 65 ans.

Certains effets secondaires susceptibles de nuire à la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines ont été

signalés avec l'association alendronate sodique/cholécalciférol. La réponse à cette association médicamenteuse peut varier d'une personne à l'autre.

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Vous devez toujours informer à votre médecin des médicaments que vous prenez ou avez l'intention de prendre, qu'il s'agisse de produits en vente libre ou non, de vitamines ou même d'herbes médicinales.

Il est possible que les suppléments de calcium, les antiacides et certains médicaments pris par voie orale perturbent l'absorption de l'alendronate si leur administration a lieu en même temps.

Après avoir pris TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL, vous devez donc attendre au moins une demi-heure avant de prendre un autre médicament par voie orale.

Il est probable que certains médicaments ou additifs alimentaires empêchent la vitamine D contenue dans TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL d'être absorbée par votre organisme, par exemple les substituts synthétiques de matières grasses, les huiles minérales, l'orlistat et les médicaments visant à réduire les taux de cholestérol, la cholestyramine et le colestipol. Les anticonvulsivants, la cimétidine et les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'efficacité de la vitamine D.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Dose habituelle :

#### Comment dois-je prendre TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL ?

Pour que le traitement par TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL soit pleinement efficace, vous devez suivre à la lettre les directives ci-dessous :

1. **Choisissez le jour de la semaine qui vous convient le mieux et prenez votre comprimé TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL chaque semaine, au jour choisi.**
2. **Après le lever et avant de prendre votre premier repas, votre première boisson, ou tout autre médicament, prenez un comprimé TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL avec un grand verre (200 à 250 mL) d'eau ordinaire seulement.**

Ne prenez pas TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL avec :

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

Bien que les effets de « l'eau dure » sur l'absorption de TEVA-

ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL n'aient pas été évalués, l'eau dure peut diminuer l'absorption de ce médicament en raison de sa teneur élevée en minéraux. Si l'eau que vous consommez habituellement est classée comme étant une « eau dure », vous devriez envisager de prendre ce médicament avec de l'eau distillée (non de l'eau minérale).

**Vous ne devez ni sucer ni croquer les comprimés TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL.**

3. **Après avoir pris votre comprimé TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL, ne vous allongez pas – demeurez debout, assis, ou marchez, le dos droit, durant au moins 30 minutes et jusqu'à ce que vous ayez pris votre premier repas de la journée.**
4. **Ne prenez pas TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL au coucher ni avant de vous lever.**

Ces mesures permettent au comprimé TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL d'atteindre l'estomac plus rapidement et diminuent le risque d'irritation de l'œsophage (le tube qui relie la bouche à l'estomac).

5. **Après avoir pris votre comprimé TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL, attendez au moins 30 minutes avant de boire ou de prendre votre premier repas ou tout autre médicament, y compris des antiacides, des suppléments de calcium ou des vitamines. TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL n'est efficace que si vous le prenez à jeun.**
6. **Si vous commencez à éprouver de la difficulté à avaler, des douleurs lorsque vous avalez ou des douleurs à la poitrine, ou si des brûlures d'estomac se manifestent ou s'aggravent, cessez immédiatement de prendre TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL et communiquez avec votre médecin.**
7. **Il est important que vous continuiez à prendre TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL pendant toute la période prescrite par votre médecin. TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL n'est efficace dans le traitement de l'ostéoporose que si vous le prenez durant une longue période.**

Il est important de suivre le traitement par TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL pendant une longue période, afin de favoriser le remplacement du tissu osseux détruit. Par conséquent, il est important que vous suiviez rigoureusement les directives de votre médecin, qui vous recommandera de prendre TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL tel que prescrit, sans omettre de doses ni modifier la posologie. Il est tout aussi important d'apporter les changements à votre mode de vie recommandés par le médecin et de conserver ces nouvelles habitudes.

#### **Surdosage :**

Si vous prenez trop de comprimés, buvez un grand verre de lait et communiquez immédiatement avec votre médecin. Ne provoquez pas de vomissements et ne vous allongez pas.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

#### **Dose oubliée :**

Si vous avez oublié une dose de TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL, prenez-la le lendemain matin. *Ne prenez PAS deux comprimés le même jour.* Reprenez ensuite votre horaire habituel, soit un comprimé une fois par semaine, le jour que vous avez choisi.

#### **PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES GRAVES**

TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL peut provoquer des réactions imprévues ou indésirables.

- Troubles digestifs, y compris des nausées, des vomissements, de la diarrhée ou de la constipation.
- Troubles de l'œsophage (le tube qui relie la bouche à l'estomac), y compris une irritation, laquelle peut causer des douleurs à la poitrine, des brûlures d'estomac, ou encore une difficulté à avaler ou des douleurs lorsque vous avalez. Les réactions touchant l'œsophage peuvent s'aggraver si vous continuez de prendre TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL malgré l'apparition de symptômes évoquant une irritation de l'œsophage.

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

- Douleurs aux os, aux muscles et/ou aux articulations ; ces douleurs sont rarement graves;
- Enflure des articulations, ainsi que des mains et des jambes;
- Symptômes passagers ressemblant à ceux de la grippe (accompagnés de fièvre dans de rares cas);
- Éruption cutanée qui peut être aggravée par l'exposition au soleil, perte de cheveux;
- Réactions allergiques telles de l'urticaire ou, plus rarement, une enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge lesquelles peuvent causer une difficulté à respirer ou à avaler peuvent être observées;

- Étourdissements, vertiges (sensation que les choses tournent autour de soi) ou altération du goût;
- Symptômes d'un faible taux de calcium dans le sang (p. ex. engourdissements ou picotements autour de la bouche, aux mains ou aux pieds, spasmes musculaires au visage, aux mains ou aux pieds);
- Ulcères buccaux chez des patients qui avaient croqué les comprimés ou les avaient laissés se dissoudre dans la bouche.

**Informez votre médecin ou votre pharmacien si l'un des effets secondaires ci-dessus devient grave.**

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Peu fréquents</b>			
Réactions allergiques telles : – urticaire – enflure du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la bouche – difficulté à respirer ou à avaler			√
Douleurs intenses aux os, aux articulations et/ou aux muscles		√	
Douleur nouvelle ou inhabituelle dans la hanche ou la cuisse		√	
Ulcères œsophagiens causant : • douleurs à la poitrine • brûlures d'estomac • difficulté à avaler ou douleurs lorsque vous avalez			√
Ulcères de l'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 et survenant souvent à la suite d'une extraction dentaire			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament
Inflammation oculaire associée à une douleur oculaire, une rougeur oculaire, une sensibilité à la lumière ou une baisse de la vue			√
Réactions cutanées graves			√
Symptômes d'hypocalcémie : – engourdissements ou picotements autour de la bouche, aux mains ou aux pieds – spasmes musculaires au niveau du visage, des mains ou des pieds			
<b>Rares</b>			
Mal d'oreille persistant		√	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TEVA-ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

Déclaration des effets secondaires
<p>Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<a href="https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html">https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html</a>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou</li> <li>• en composant sans frais le 1-866-234-2345.</li> </ul> <p><i>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.</i></p>

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Ce médicament doit être gardé de préférence à 25 °C, mais vous pouvez le conserver entre 15 °C et 30 °C. Gardez-le à l'abri de l'humidité et de la lumière. Laissez les comprimés dans leur emballage-coque d'origine jusqu'au moment de leur utilisation.

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

**Conservez les comprimés TEVA-  
ALENDRONATE/CHOLECALCIFEROL ainsi que tous vos  
autres médicaments dans un endroit sûr, hors de la portée des  
enfants.**

#### **POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

REMARQUE : Ce dépliant de RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR vous donne l'information la plus courante au moment d'être imprimé.

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :

Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3  
Courriel : [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com)  
Télécopieur : 1-416-335-4472

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :  
Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada M1B 2K9

[www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)

Dernière révision : 24 juillet 2017