

Profil clinique et densitométrique

des patientes présentant une ostéoporose post ménopausique traitée par acide zolédronique.

F. Z. LAKEHAL, H. DJOUDI, C. HAOUICHAT,
Service de Rhumatologie,
CHU Djillali Bounaâma, Douéra, Alger.

Résumé

Parmi les traitements utilisés dans le traitement de l'ostéoporose post ménopausique, l'acide zolédronique est le seul prescrit une fois par an. C'est un bisphosphonate qui s'administre en perfusion intraveineuse. Nous allons essayer de déterminer le profil clinique et densitométrique des patientes présentant une ostéoporose post ménopausique traitées par acide zolédronique à l'hôpital de Douéra. **Matériel et méthode :** Il s'agit d'une étude rétrospective qui a concerné les dossiers de femmes présentant une ostéoporose post ménopausique ; et traitées par de l'acide zolédronique sur une période de 18 mois. L'étude a concerné 520 dossiers. Les femmes avaient un âge moyen de 68,2 ans, un âge moyen de la ménopause de 46 ans, une durée moyenne de la ménopause de 21+/-2,1 ans, un poids moyen de 63 +/- 4,6 kg, une taille moyenne de 158 +/- 5,2 m et un BMI moyen de 23,6 +/- 2,2 kg/m². Le T-score moyen est de -3,1+/- 2,1 DS au niveau de l'os trabéculaire et de -2,5+/-1,3 DS au niveau de l'os cortical. Les fractures vertébrales ont été retrouvées chez 84 % de malades. Les fractures des 02 os de l'avant bras dans 38 % des cas, et les fractures du col du fémur dans 21,2 %. L'acide zolédronique a été prescrit en première intention dans près de 32,6 % des cas ; chez des femmes présentant une fracture de l'extrémité supérieure du fémur ; en cas d'ostéoporose avec T-score très bas ; en cas de présence de contre-indications à la voie orale. Il a été utilisé en relais à d'autres traitements anti ostéoporotiques dans 67,4 % des cas. L'acide zolédronique a engendré un gain densitométrique chez 35,7 % des cas, une stabilisation des chiffres chez 55,5 % des cas, et une baisse des chiffres chez 8,8 % des cas. Et aucune nouvelle fracture ostéoporotique n'est survenue après la première année de traitement. **Conclusion :** L'acide zolédronique diminue le risque de fractures vertébrales et non vertébrales chez les femmes ayant une ostéoporose post ménopausique. Il est dépourvu d'effets secondaires graves. Il semble être une bonne arme thérapeutique dans le traitement de l'ostéoporose post ménopausique.

>>> Mots-clés :

Acide zolédronique, ostéoporose post ménopausique.

Abstract

Several therapeutic molecules are used in the treatment of the menopausal osteoporosis. Zoledronic acid is the only treatment prescribed once a year. It is a bisphosphonate administered through intravenous route. We try to determine the clinical and densitometric profile of patients presenting menopausal osteoporosis treated with zoledronic acid at the hospital of Douéra. **Material and method :** a transverse retrospective study is was conducted on women's cases presenting post menopausal osteoporosis, and treated with zoledronic acid over a period of 18 months. The study concerned 520 cases. Women's mean age was 68.2 years, menopause mean age was 46 years, menopause duration was in average 21+/- 2.1 years ; average weight was 63+/- 4.6 Kg ; average height was 158+/-5.2 cm ; average BMI was 23.6+/- 2.2 K/m. Average T-score was 3.1+/-2.1 DS at the trabecular bone site and 2.5+/- 1.3 DS at the cortical bone site. Vertebral fractures were found in 84% of patients. Fractures of the 02 bones of the forearm in 38% of patients and femoral neck fractures in 21.2%. Zoledronic acid was prescribed as first line to 32.6% of patients ; to women with femoral upper extremity fracture ; in osteoporosis patients with very low T-score ; in contraindication cases to oral route use. It was used as a relay to other anti-osteoporotic treatments in 67.4% of patients. Zoledronic acid generated a densitometric gain in 35.7%, parameters stabilization in 55.5%, and a decrease in 8.8% of patients. Moreover, no new osteoporotic fracture occurred after the first year of treatment. **Conclusion:** Zoledronic acid decreases vertebral and non-vertebral fractures risk in women with postmenopausal osteoporosis. It is not associated to serious side effects and appears to be a good therapeutic weapon in postmenopausal osteoporosis treatment.

>>> Key-words :

Zoledronic acid, postmenopausal osteoporosis.

Introduction

L'acide zolédronique est un bisphosphonate indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fracture, notamment ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré. Il est administré en perfusion intra veineuse une fois par an.

Les bisphosphonates sont des inhibiteurs puissants du remodelage osseux médié par les ostéoclastes, ils se lient aux os et s'établissent de façon prolongée dans le squelette. Ils demeurent liés aux os pendant de nombreuses années ; ainsi, après l'arrêt du traitement, l'effet pharmacologique résiduel des bisphosphonates liés persiste pendant plusieurs années.

Nous allons essayer dans cet article de déterminer le profil clinique et densitométrique des patientes présentant une ostéoporose post ménopausique traitées par acide zolédronique à l'hôpital de Douéra.

Il s'agit d'une étude rétrospective sur dossier de femmes présentant une ostéoporose post ménopausique ; et traitées par de l'acide zolédronique sur une période de 18 mois ; allant de janvier 2017 à juin 2018 ; ayant pour objectif principal de déterminer le profil de ces patientes ; et comme objectifs secondaires d'identifier les effets secondaires et les motifs d'arrêt de l'acide zolédronique.

Matériels et méthodes :

Ont été inclus dans ce travail tous les dossiers de femmes présentant une ostéoporose post ménopausique et ayant bénéficié d'injection d'acide zolédronique ; quelle que soit la dose administrée (04 ou à 05 mg).

Résultats :

Nous avons analysé 520 dossiers d'ostéoporose post ménopausique traitées par l'acide zolédronique.

a. Caractéristiques de la population :

Age moyen	68,2 ans
Age moyen de la ménopause	46 ans
Durée moyenne de la ménopause	21 +/- 2,1 ans
Poids moyen	63 +/- 4,6 Kg
Taille moyenne	158 +/- 5,2 cm
BMI moyen	23,6 +/- 2,2 Kg/m ²

b. Comorbidités et antécédents : retrouvés sont résumées dans le tableau 1 :

Comorbidité	%
Hypertension artérielle	32 %
Cardiopathie	10,2%
Asthme bronchique	7,1 %
Ulcère gastro duodéal, gastrite, œsophagite	23%
Néoplasie	06 %
Dépression	02 %
Parkinson	2,6 %
Diabète	16,2 %

Tableau 1

c. Statut osseux :

DMO initiale : une mesure de la densité minérale osseuse a été réalisée chez toutes les femmes. Elle a été mesurée par absorptiométrie bi photonique aux rayons X en utilisant un appareil Hologic QDR 2000, au niveau des sites habituels : rachis lombaire de L1 à L4, et au niveau du col fémoral. Les résultats de la DMO sont exprimés dans le tableau 2

DMO	Ts moyen
Os trabéculaire	-3,1+/- 2,1 DS
Os cortical	-2,5+/-1,,3 DS

Tableau 2 : résultats densitométriques des patientes traitées par acide zolédronique.

L'antécédent familial et personnel de fracture par fragilité osseuse, ainsi que le siège des fractures sont rapportés dans les tableaux 3 et 4.

ATCD familial de fracture	23,3 %
ATCD personnel de fracture	79 %

Tableau 3

Site de la fracture	%
Fr vertébrale	82,6%
Poignet	38,2%
Col du fémur	21,2%

Tableau 4

L'antécédent familial de fracture par fragilité osseuse est retrouvé dans près de 23,2 % des cas.

L'antécédent personnel de fracture par fragilité est retrouvé dans près de 79 % des cas : les fractures vertébrales dominent les autres fractures et sont retrouvées dans 82,6 % des cas, les fractures des Os de l'avant bras quant à elles sont retrouvées dans 38 % des cas, et les fractures du col du fémur dans 21,2 %

La recherche de fractures vertébrales a été faite par des radiographies standards du rachis dorsal et lombaire (de face et de profil). Les fractures vertébrales ont été retrouvées chez 84 % de malades. Les fractures étaient plutôt lombaires que dorsales. La fracture vertébrale était unique dans 35 % des cas, il y avait deux fractures vertébrales dans 33 % des cas, et elles touchaient 03 vertèbres ou plus dans 32 % des cas.

Schéma thérapeutique :

Toutes les femmes ont reçu une perfusion intraveineuse d'acide zolédronique. Nous avons été amenés à utiliser de l'acide zolédronique à 04 mg en raison d'une rupture en acide zolédronique à 05 mg dans 73% des cas, alors que l'acide zolédronique à 05 mg (Aclasta®) a été utilisé dans près de 27% des cas. L'injection d'acide zolédronique se fait à l'hôpital de jour.

Un bilan biologique avait été demandé chez toutes les patientes dans les 07 jours qui précèdent la perfusion. Il comprend un dosage de la créatinine sanguine, de l'urée, une albuminurie et une calcémie. La clearance à la créatinine est calculée chez toutes les malades, ainsi que la calcémie corrigée. Les doses d'acide zolédronique sont ajustées en fonction de la clearance à la créatinine comme indiqué dans le tableau 2 :

Clearance de la créatinine (ml/min)	Dose recommandée d'acide zolédronique (mg)
Plus de 60	4
50-60	3,5
40-49	3,3
30-39	3

Toutes les perfusions de Zometa® avaient un volume de 200 ml de SSI et ont été perfusées pendant 15 minutes, les perfusions d'Aclasta® étaient administrées par leur flacon prêt à l'usage pendant une durée moyenne de 20 minutes.

Une supplémentation de calcium (1 g par jour) a été prescrite chez toutes les femmes ainsi qu'une supplémentation en vit D 200.000 en fonction de la dose initiale de la vit D.

Résultats :

1. Séquence d'utilisation de l'acide zolédronique.

a. L'acide zolédronique a été prescrit en première intention chez 168 malades (32,6 % des cas). Et cela :

- Chez les femmes présentant une fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez 146 cas (28,3 %)
- En cas d'ostéoporose sévère avec T-score très bas (42,3 % des cas)
- En cas de présence de contre indications à la voie orale (œsophagite), 5 % des cas
- Chez les patientes polymédiquées (4,4 %)
- Il a également été prescrit chez des patientes présentant une ostéoporose non sévère mais ne pouvant pas acheter le traitement anti ostéoporotique (20 %)

b. L'acide zolédronique a été administré en relai dans près de 65,2 % des cas.

- Après un traitement anti ostéoporotique par tériparatide dans près de 11 % des cas
 - Après un traitement par denosumab dans 0,5 % des cas ;
 - Après un traitement par bisphosphonate oral dans près de 43 % des cas : le passage de la prescription du bisphosphonate oral à l'injectable a été retrouvé soit devant la présence d'intolérance digestive au bisphosphonate oral, ou en cas d'impossibilité d'acheter le traitement oral (malades non assurées sociales) ;
- L'acide zolédronique a été administré en troisième intention, dans 2 % des cas.

En ce qui concerne le nombre de perfusions reçues par malades, 6 % des malades ont reçu le traitement pour la quatrième fois, 47,2 % ont reçu le traitement par acide zolédronique pour la troisième fois, 24,8 % pour la deuxième fois, et 22 % l'ont reçu pour la première fois.

Parmi les 520 dossiers analysés, seuls 53,2 % avaient finalisé les 03 ans de traitement par acide zolédronique. Chez plus de la moitié des patientes le traitement a été arrêté au bout de trois ans. Le traitement a été maintenu chez presque 43 % des patientes : soit chez des femmes

qui avaient une DMO initiale très basse pour essayer d'avoir un T-score supérieur à -2,5 DS ; soit devant la présence d'une réponse mais apparition de nouveaux facteurs de risque de fracture.

L'analyse de l'efficacité de traitement :

L'évaluation de l'efficacité du traitement est étudiée par la mesure de la DMO au bout de trois ans de traitement, et par la recherche de la survenue de nouvelles fractures ostéoporotiques. La mesure de la DMO a été réalisée avec l'appareil Hologic QDR2000 (le même utilisé pour mesurer la DMO avant traitement), aux sites habituels et par la recherche de nouvelles fractures par l'interrogatoire et le VFA (Vertebral Fracture Assessment).

Cette analyse a été réalisée chez les patientes ayant reçu trois perfusions d'acide zolédronique soit chez 53,2 % d'entre elles.

Malheureusement, s'agissant d'une étude rétrospective, nous n'avons pas pu récupérer les DMO de fin de traitement à 03 ans chez les 53,2 % des patientes, et seuls 22 % des dossiers contenaient les DMO de fin de traitement. Nous n'avons donc analysé que 114 dossiers.

En comparant les DMO, on retrouve qu'il y avait un gain densitométrique chez 35,7 % de patientes, ce gain concerné plus l'os cortical que l'os trabéculaire. Il y a eu une stabilisation des chiffres chez 55,5 % des cas. La stabilisation du chiffre densitométrique est considérée comme un gain densitométrique par manque de perte. Et il y a eu une baisse des chiffres dans 8,8 % des cas.

La survenue de nouvelles fractures ostéoporotiques a été observée chez 3,5 % des femmes. La plupart des fractures sont survenues au bout de la première année, en début de traitement par acide zolédronique. Les fractures ont touché les vertèbres, ainsi que les 02 os de l'avant bras.

Discussion :

L'acide zolédronique dans le traitement de l'ostéoporose post ménopausique est prescrit dans notre série chez des femmes âgées, avec un âge moyen de 68 ans, un nombre d'années de ménopause moyen de 21 ans ; un poids moyen de 63+/-4,6 kg et un IMC moyen de 23,6+/-2,2 kg/m². L'antécédent personnel de fracture par fragilité a été retrouvé dans 79% des cas.

Toutes nos patientes ont au moins deux facteurs de risque (FDR) d'ostéoporose. Les FDR d'ostéoporose adaptés à la population algérienne avaient été établis par

le défunt Professeur Nadir Hammoueraoui, dans son travail de thèse, qui a mis en évidence les FDR d'OP suivant :

- Un âge supérieur à 65 ans.
- Un poids inférieur à 62 Kg
- Un IMC inférieur à 26 Kg/m²
- Une durée de la ménopause supérieure à 13 ans
- La présence d'antécédents personnels de fracture

Dans notre série, 68 % des patientes ont 03 FDR d'ostéoporose, 27 % ont 04 FDR d'ostéoporose, et 15 % ont 05 FDR d'ostéoporose.

Les FDR de fractures n'avaient pas été étudiés dans notre travail, pourtant 21,2 % des patientes avaient une fracture du col du fémur, et 38 % avaient une fracture du poignet (les fractures vertébrales avaient été retrouvées dans 83,6 % des cas). Il faut toujours penser à les étudier afin de pouvoir corriger les FDR modifiables.

Toutes nos malades étaient ostéoporotiques, mais 33 % présentaient un T-score inférieur à -3 DS et 23 % un T-score inférieur à -3,5 DS.

L'ostéoporose sévère qui se définit par un T-score inférieur à -3 DS, ou un T-score inférieur à -2,5 DS avec fracture sévère a été retrouvée chez 56 % des patientes. Une DMO très basse constitue un motif de prescription d'acide zolédronique,

D'après les recommandations françaises, son utilisation peut être privilégiée dans les situations suivantes :

- Fractures de l'extrémité supérieure du fémur récente
- DMO initiale très basse avec un TS < -3
- TS < -2,5 avec fracture
- Présence de comorbidités et notamment troubles mnésiques
- Défaut d'observance et polymédication.

Dans notre série, il a été utilisé devant les situations suivantes :

- Fracture de hanche récente (28,3 % des cas)
- La présence d'une ostéoporose sévère avec un T-score < -3DS : (56 % des cas)

Il a été utilisé dans 15,7 % des cas chez des patientes ne présentant ni une ostéoporose sévère, ni fracture du fémur, mais qui ont été mises sous acide zolédronique devant :

- La présence de contre indications aux autres traitements anti ostéoporotiques (3,9 %)
- Chez des malades d'un niveau social défavorable, non assurées ne pouvant acheter aucun traitement anti-ostéoporotique, et qui peuvent bénéficier du traitement inject-

table gratuitement à l'hôpital (7,4 %)

- Chez des malades polymédiquées (4,4 %) ; dans ce cas, ce sont les caractères annuel et injectable du traitement qui motivent le choix du médecin ; car ils augmenteraient l'observance du traitement et diminueraient le nombre de cas d'abandon de traitement.

Une étude belge a montré que 75 % des patientes qui débutent un traitement par bisphosphonate oraux sont considérées comme non-adhérentes après 12 mois alors que plus de la moitié d'entre elles ont interrompu leur traitement, à ce moment. Cette même étude a montré que parmi les patientes belges présentant une fracture de hanche et commençant, par la suite, un traitement par bisphosphonate oraux, seulement 41 % continuent à recevoir leur traitement après 12 mois de suivi.

Les BP par voie veineuse ont permis d'améliorer l'adhérence thérapeutique, mais les résultats observés restent loin d'être optimaux.

D'ailleurs 8,5 % de nos patientes n'ont fait qu'une seule injection d'acide zolédronique. L'analyse des motifs d'arrêt anticipé de l'acide zolédronique montre que :

- 07 % des patientes étaient perdus de vue durant le suivi.

- 01,5% avaient arrêté le traitement devant la survenue d'effets secondaires à type de syndrome pseudo grippal, et de céphalées. Ces effets peuvent être diminués par la prise de Paracétamol prescrit au décours de l'injection et durant les 03 jours qui suivent la perfusion.

D'autres effets secondaires peuvent être rencontrés : L'hypocalcémie, les fibrillations auriculaires, les fractures fémorales atypiques, les réactions d'hypersensibilité, les cas d'altération de la fonction rénale, les douleurs osseuses et articulaires, les cas d'ostéonécrose de la mâchoire.

La majorité des cas concerne des patients atteints d'un cancer et ayant subi une extraction dentaire ou d'autres chirurgies dentaires. Un bilan bucco-dentaire est recommandé avant l'instauration du traitement par acide zolédronique.

Dans notre série, l'étude des effets secondaires ne retrouve aucun effet secondaire majeur notamment absence d'ostéonécrose des mâchoires ; seuls quelques myalgies et syndromes pseudo grippaux ont été notés. Aussi quelques céphalées ont été rapportées surtout après la première perfusion d'acide zolédronique. Mais qui ont conduit à l'arrêt du traitement dans 2,5 % des cas.

Efficacité anti-fracturaire de l'acide zolédronique :

L'efficacité anti fracturaire de l'acide zolédronique (5mg) a été établie dans l'étude HORIZON PFT réalisée contre placebo chez 7.736 femmes de 65 à 89 ans (73 ans en moyenne) ayant une ostéoporose post ménopausique. Les patientes ont été traitées 3 ans. L'acide zolédronique s'est montré supérieur au placebo pour la réduction du risque de fracture vertébrale et de fracture de la hanche. La réduction absolue du risque de fracture vertébrale par rapport au placebo, évaluée chez les patientes ne recevant pas d'autre traitement anti-ostéoporotique a été de 7,6 % (3,26 % contre 10,87 %), soit un risque relatif de 0,30 (IC 95 % : 0,24 à 0,38 ; p=0,0001).

La réduction absolue du risque de fracture de la hanche par rapport au placebo, évaluée chez l'ensemble des patientes, y compris celles recevant un autre traitement anti-ostéoporotique a été de 1,05 % (1,44 % contre 2,49 %), soit un risque relatif de 0,59 (IC 95 % : 0,42 à 0,83 ; p=0,0024).

Dans notre série il y a eu 05 cas de fractures survenues sous traitement, mais dans les 06 mois suivant le début du traitement

L'arrêt d'un traitement après une première séquence thérapeutique peut être discuté chez une patiente qui a les éléments suivants :

- Pas de fracture sous traitement,
- Pas de nouveaux facteurs de risque,
- Pas de diminution significative de la DMO > 0,03 g/cm² au rachis ou à la hanche
- Et en cas de fracture sévère, chez un patient avec un T-score fémoral de fin de traitement au moins égal à -2,5 voire -2.

Conclusion :

L'acide zolédronique diminue le risque de fractures vertébrales et non vertébrales chez les femmes ayant une ostéoporose post ménopausique. Il apporte un avantage certain dans la prise en charge de l'ostéoporose post ménopausique chez les patientes à risque élevé de fractures. C'est un traitement prescrit à l'hôpital annuellement ce qui augmente considérablement son observance. Il est dépourvu d'effets secondaires graves. Il semble donc être, pour tout cela une bonne arme thérapeutique.

Date de soumission :

17 Septembre 2018.

Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références :

1. Actualisation 2018 des recommandations françaises du traitement de l'ostéoporose post ménopausique. Revue du rhumatisme (2018), Karine Briot Christian Roux Thierry Thomas Hubert Blain Daniel Buchon Roland Chapurlat Françoise Debiais Jean Marc Feron Jean Bernard Gauvain Pascal Guggenbuhl Eric Legrand Anne Marie Lehr-Drylewicz Eric Lespessailles Françoise Tremollieres Georges Weryha Bernard Cortet. <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2018.02.005>.

2. Les bisphosphonates dans le traitement de l'ostéoporose. Bienfaits attendus, torts potentiels et congés thérapeutiques Jacques P et Col Canadian Family Physician. Le Médecin de famille canadien. Vol 60 : Avril 2014

3. Real-world effectiveness of osteoporosis therapies for fracture reduction in post-menopausal women. Akeem A. et Coll. Archives of Osteoporosis (2018) 13:33 <https://doi.org/10.1007/s11657-018-0439-3>

4. The efficacy and safety of vertebral fracture prevention therapies in postmenopausal osteoporosis treatment G. Wanget coll. Bone Joint Res 2017;6:452–463.

5. Randomized trial comparing efficacies of zoledronate and alendronate for improving bone mineral density and inhibiting bone remodelling in women with post-menopausal osteoporosis. W. Tan MD et Coll. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2016.



Année 2016



Accès
gratuit*

Année 2017



Année 2018



Où que vous soyez, tous les numéros sont consultables en ligne sur :

www.el-hakim.net



(*) exclusivement réservé aux professionnels de la santé

Facebook : elhakim.revuemedicale

DENOMINATION DU MEDICAMENT: FOLENAT® (Acide alendronique) 70 mg, Comprimé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** FOLENAT® : Acide alendronique (DCI) 70 mg pour un comprimé. Sous forme de 91.36 mg d'Alendronate monosodique trihydrate. Excipient à effet notoire: Lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique Liste des excipients. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé. **DONNES CLINIQUES:** Indications thérapeutiques: Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Acide alendronique est un bisphosphonate qui réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche. Posologie et mode d'administration: La posologie recommandée est de 1 comprimé à 70 mg une fois par semaine (traitement hebdomadaire). Pour permettre une absorption adéquate de l'alendronate : Acide alendronique doit être pris au moins une demi-heure avant l'absorption des premiers aliments, boissons ou médicaments de la journée avec un grand verre d'eau du robinet. Les autres boissons (y compris l'eau minérale), les aliments ou certains médicaments risquent de diminuer l'absorption de l'alendronate (voir rubrique Interactions). Pour faciliter le passage dans l'estomac, et donc réduire le risque potentiel d'irritation ou d'effets indésirables locaux et oesophagiens (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi), l'acide alendronique doit être pris strictement au lever, avec un grand verre d'eau du robinet (minimum 200 ml). Les patientes doivent impérativement avaler le comprimé d'acide alendronique en entier. Les patientes ne doivent ni écraser ni croquer le comprimé ou le laisser se dissoudre dans leur bouche en raison du risque potentiel d'ulcérations oropharyngées. Les patientes ne doivent pas s'allonger jusqu'à l'absorption des premiers aliments de la journée qui devront être pris au moins trente minutes après la prise du comprimé. Les patientes ne doivent pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après la prise d'acide alendronique. Acide alendronique ne doit pas être pris au coucher ou avant le lever. Les patientes traitées doivent être supplémentées en calcium et en vitamine D si leur supports alimentaires sont insuffisants (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi). Utilisation chez les patientes âgées: Les études cliniques n'ont révélé aucune différence liée à l'âge dans les profils d'efficacité et de sécurité d'emploi de l'alendronate. Par conséquent, aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patientes âgées. Utilisation en cas d'insuffisance rénale: Aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patientes ayant un taux de filtration glomérulaire > 35 ml/mn. En raison d'un manque d'expérience, l'alendronate n'est pas recommandé chez les patientes présentant une insuffisance rénale caractérisée par un taux de filtration glomérulaire < 35 ml/mn. Utilisation chez l'enfant (moins de 18 ans): L'alendronate a été étudié chez un petit nombre de patients âgés de moins de 18 ans, souffrant d'ostéogénèse imparfaite. Les résultats sont insuffisants pour permettre son utilisation chez l'enfant. Acide alendronique 70 mg n'a pas été étudié dans le traitement de l'ostéoporose induite par les corticoïdes. Contre-indications: Maladies de l'oesophage et autres facteurs qui retardent le transit oesophagien tels que sténose et achalasie. Incapacité de se mettre en position verticale ou de se tenir assis en position verticale pendant au moins 30 minutes. Hypersensibilité à l'alendronate ou à l'un des excipients. Hypocalcémie. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi: L'alendronate peut provoquer localement des effets irritants sur la muqueuse oeso-gastro-intestinale supérieure. En raison de la possibilité d'une aggravation d'une maladie sous-jacente, l'alendronate doit être prescrit avec prudence chez les patientes ayant une affection gastro-intestinale haute évolutive, telle que dysphagie, maladie oesophagienne, gastrite, duodénite, ulcères ou ayant des antécédents récents (dans l'année écoulée) d'affection gastro-intestinale majeure, tels que ulcère gastro-duodénal ou saignement gastro-intestinal en évolution ou une intervention chirurgicale du tube digestif supérieur autre qu'une pyloroplastie (voir rubrique Contre-indications). Pour les patientes chez lesquelles un oesophage de Barrett a été diagnostiqué, les prescripteurs doivent évaluer les bénéfices et les risques potentiels de l'alendronate au cas par cas. Des réactions oesophagiennes (parfois sévères et nécessitant l'hospitalisation), telles que des oesophagites, des ulcères oesophagiens et des érosions oesophagiennes, rarement suivies de sténoses oesophagiennes, ont été rapportées chez des patientes traitées avec l'alendronate. Les médecins doivent par conséquent être vigilants quant à l'existence de tout signe ou symptôme indiquant une possible réaction oesophagienne et donner des instructions aux patientes d'arrêter l'alendronate et de consulter si elles présentent des symptômes d'irritation oesophagienne tels qu'une dysphagie, une odynophagie, une douleur rétrosternale, l'apparition ou l'aggravation de brûlures rétrosternales. Le risque d'effets indésirables sévères oesophagiens semble être plus important chez les patientes qui ne suivent pas correctement les instructions sur le mode d'administration de l'alendronate et/ou qui continuent à prendre l'alendronate après avoir eu des symptômes évocateurs d'une irritation oesophagienne. Il est très important

que toutes les instructions concernant l'administration d'alendronate soient données à la patiente et comprises par elle (voir rubrique Posologie et mode d'administration). Les patientes doivent être informées du risque plus élevé d'apparition d'effets indésirables au niveau de l'oesophage, si elles ne suivent pas strictement les instructions d'administration. Bien qu'aucune augmentation du risque n'ait été observée au cours des larges études cliniques, de rares cas d'ulcères gastriques ou duodénaux ont été rapportés depuis la commercialisation dont certains cas sévères s'accompagnant de complications. Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à une extraction dentaire et/ou une infection locale (y compris une ostéomyélite), a été rapportée chez des patients cancéreux recevant un traitement par des bisphosphonates principalement administrés par voie intraveineuse. Un grand nombre de ces patientes recevait aussi une chimiothérapie et des corticoïdes. Une ostéonécrose de la mâchoire a également été rapportée chez des patients traités pour ostéoporose recevant des bisphosphonates par voie orale. Les facteurs de risque suivants doivent être pris en compte lors de l'évaluation de la patiente à risque de développer une ostéonécrose de la mâchoire: la puissance du bisphosphonate (la plus forte étant celle de l'acide zolédronique), la voie d'administration (voir ci-dessus) et les doses cumulées, cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie, tabagisme, antécédent de maladie dentaire, mauvaise hygiène bucco-dentaire, maladie parodontale, interventions dentaires invasives et appareils dentaires mal ajustés. Un examen dentaire avec des soins dentaires préventifs appropriés doit être envisagé avant un traitement oral par bisphosphonates chez les patientes ayant une dentition en mauvais état. Pendant le traitement, ces patientes doivent éviter, si possible, les interventions dentaires invasives. La chirurgie dentaire peut aggraver l'état des patients développant une ostéonécrose de la mâchoire pendant un traitement par bisphosphonate. Pour les patientes nécessitant une intervention dentaire, il n'y a pas de données disponibles suggérant qu'une interruption du traitement par bisphosphonate réduise le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Le jugement clinique du médecin traitant doit guider la conduite à tenir pour chaque patiente basée sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque individuel. Durant un traitement par bisphosphonates, chaque patiente doit être incitée à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire, à faire des contrôles dentaires réguliers, et à informer de tout symptôme bucco-dentaire tel que mobilité des dents, douleur ou gonflement. Chez les patientes prenant des bisphosphonates, des douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires ont été rapportées. Depuis la mise sur le marché, ces symptômes ont rarement été graves et/ou handicapants (voir rubrique Effets indésirables). Le délai d'apparition se situait entre un jour et plusieurs mois après le début du traitement. Chez la plupart des patientes, les symptômes ont disparu après l'arrêt du traitement. Chez certaines d'entre elles, les symptômes ont réapparu lors d'un autre traitement avec le même médicament ou un autre bisphosphonate. Des fractures de stress (aussi connues sous le nom de fractures par insuffisance osseuse) de l'extrémité proximale de la diaphyse fémorale ont été rapportées chez des patientes traitées au long cours par acide alendronique (dans la majorité des cas, le délai d'apparition a varié de 18 mois à 10 ans). Des fractures sont survenues après un traumatisme minime ou sans traumatisme et quelques patientes ont souffert de douleurs aux cuisses souvent associées à des images caractéristiques de fractures de stress, des semaines voire des mois avant qu'une fracture fémorale complète ne survienne. Les fractures ont souvent été bilatérales, et le fémur controlatéral doit donc être examiné chez les patientes traitées par bisphosphonate et ayant souffert d'une fracture de la diaphyse fémorale. Des consolidations de mauvaise qualité de ces fractures ont aussi été rapportées. Chez les patientes ayant des fractures de stress, l'arrêt du traitement par bisphosphonate doit être envisagé en fonction de l'évaluation de la patiente basée sur le rapport bénéfice/risque individuel. Les patientes doivent être averties que si elles oublient une dose d'acide alendronique 70 mg, elles doivent la prendre le lendemain matin du jour où elles s'en aperçoivent. Elles ne doivent pas prendre deux comprimés le même jour, mais doivent revenir à la prise hebdomadaire du comprimé en se basant sur le jour choisi initialement. L'alendronate ne doit pas être administré chez les patientes qui présentent une insuffisance rénale lorsque le taux de filtration glomérulaire est inférieur à 35 ml/min (voir rubrique Posologie et mode d'administration). Les causes d'ostéoporose autres qu'un déficit en estrogènes et l'âge doivent être prises en considération. L'hypocalcémie doit être corrigée avant de commencer le traitement avec l'alendronate (voir rubrique Contre-indications). De même les autres troubles du métabolisme osseux (tels que les déficits en vitamine D et l'hypoparathyroïdisme) doivent être efficacement corrigés. Chez les patientes présentant ces troubles, la calcémie et les symptômes d'hypocalcémie doivent être surveillés lors du traitement par acide alendronique. En raison des effets positifs de l'alendronate sur la masse osseuse, une diminution de la calcémie

et de la phosphorémie peut survenir plus particulièrement chez les patientes prenant des glucocorticoïdes chez lesquelles l'absorption du calcium peut être diminuée. Elle est habituellement faible et asymptomatique. Cependant, il y a eu des cas d'hypocalcémie symptomatique, par fois sévères et souvent survenus chez des patientes ayant un terrain prédisposé (par exemple hypoparathyroïdisme, déficit en vitamine D et malabsorption du calcium). Le fait d'assurer un apport adéquat en calcium et en vitamine D est donc particulièrement important chez les patientes recevant des corticoïdes commencer le traitement avec l'alendronate (voir rubrique Contre-indications). De même les autres troubles du métabolisme osseux (tels que les déficits en vitamine D et l'hypoparathyroïdisme) doivent être efficacement corrigés. Chez les patientes présentant ces troubles, la calcémie et les symptômes d'hypocalcémie doivent être surveillés lors du traitement par acide alendronique. En raison des effets positifs de l'alendronate sur la masse osseuse, une diminution de la calcémie et de la phosphorémie peut survenir plus particulièrement chez les patientes prenant des glucocorticoïdes chez lesquelles l'absorption du calcium peut être diminuée. Elle est habituellement faible et asymptomatique. Cependant, il y a eu des cas d'hypocalcémie symptomatique, parfois sévères et souvent survenus chez des patientes ayant un terrain prédisposé (par exemple hypoparathyroïdisme, déficit en vitamine D et malabsorption du calcium). Le fait d'assurer un apport adéquat en calcium et en vitamine D est donc particulièrement important chez les patientes recevant des corticoïdes. Excipients: Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions: En cas d'administration concomitante, il est probable que les aliments et les boissons (y compris l'eau minérale), les médicaments contenant du calcium, les antiacides, ainsi que d'autres médicaments administrés par voie orale interfèrent avec l'absorption d'alendronate. Par conséquent, les patientes doivent attendre au moins 30 minutes après la prise de l'alendronate avant de prendre tout autre médicament par voie orale (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Pharmacocinétique). Aucune autre interaction médicamenteuse ayant une signification clinique n'est attendue. Au cours des études cliniques, un certain nombre de patientes ont reçu des œstrogènes (par voie vaginale, cutanée, ou orale) alors qu'elles étaient traitées par l'alendronate. Aucun effet indésirable lié à cette association n'a été observé. En raison de l'irritation gastro-intestinale associée à la prise d'AINS, la prudence est de règle en cas de prise concomitante d'alendronate. Bien qu'aucune étude d'interaction spécifique n'ait été réalisée, l'alendronate a été administré de façon concomitante dans des études cliniques avec une gamme étendue de médicaments couramment utilisés sans interaction indésirable clinique patente. Grossesse et allaitement: Grossesse: L'alendronate ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Il n'existe pas de données adéquates sur l'administration de l'alendronate chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets directement néfastes sur la grossesse, le développement embry-foetal, ou le développement post-natal. L'alendronate administré au cours de la grossesse chez le rat a provoqué une dystocie liée à une hypocalcémie (voir rubrique Sécurité préclinique). Allaitement: Il n'y a pas de données sur le passage de l'alendronate dans le lait maternel. En raison de son indication, l'emploi de l'alendronate ne doit pas être envisagé chez la femme qui allaite. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines: Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, certains effets indésirables rapportés avec acide alendronique peuvent modifier l'aptitude de certaines patientes à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les réponses individuelles à acide alendronique peuvent varier (voir rubrique Effets indésirables). Effets indésirables: Dans une étude clinique d'une durée d'1 an chez des femmes ménopausées ayant une ostéoporose, les profils globaux de sécurité d'emploi avec l'alendronate 70 mg (n = 519) et l'alendronate 10 mg/jour (n = 370) ont été similaires. Dans deux études cliniques d'une durée de 3 ans chez des femmes ménopausées (alendronate 10 mg : n=196, placebo: n=397) avec un protocole pratiquement identique, les profils globaux de sécurité d'emploi avec l'alendronate 10 mg/jour et un placebo ont été similaires. Les événements indésirables rapportés par les investigateurs comme possiblement, probablement ou définitivement liés au médicament sont présentés ci-dessous s'ils sont survenus chez ≥ 1 % des patientes traitées dans l'un ou l'autre des groupes thérapeutiques de l'étude d'1 an, ou chez ≥ 1 % des patientes traitées par l'alendronate 10 mg/jour avec une incidence supérieure à celle des patientes sous placebo dans les études de 3 ans:

	Etude sur 1 an		Etude sur 3 ans	
	alendronate 70 mg (n = 519)%	alendronate 10 mg/jour (n = 370)%	alendronate 10 mg/jour (n = 196)%	Placebo (n=397)%
Gastro intestinaux :				
douleurs abdominales	3,7	3,0	6,6	4,8
dyspepsie	2,7	2,2	3,6	3,5
réurgitation acide	1,9	2,4	2,0	4,3
nausées	1,9	2,4	3,6	4,0
ballonnement abdominal	1,0	1,4	1,0	0,8
constipation	0,8	1,6	3,1	1,8
diarrhé	0,6	0,5	3,1	1,8
dysphagie	0,4	0,5	1,0	0,0
flatulence	0,4	1,6	2,6	0,5
gastrite	0,2	1,1	0,5	1,3
ulcère gastrique	0,0	1,1	0,0	0,0
ulcère oesophagien	0,0	0,0	0,5	0,0
Musculo-squelettiques:				
douleurs ostéoarticulaires ou musculaires	2,9	3,2	4,1	2,5
crampes musculaires	0,2	1,1	0,0	1,0
Neurologiques :				
céphalées	0,4	0,3	2,6	1,5

Les événements indésirables suivants ont également été rapportés au cours des études cliniques et/ou depuis la commercialisation: [Très fréquents (≥1/10), fréquents (≥1/100, <1/10), peu fréquents (≥1/1 000, <1/100), rares (≥1/10 000, <1/1 000), très rares (≤1/10 000 incluant les cas isolés)]

Affections du système immunitaire	Rare: réactions d'hypersensibilité dont urticaire et angio-oedème.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rare: hypocalcémie symptomatique, en général sur un terrain prédisposé §.
Affections du système nerveux	Fréquent: céphalées, étourdissements*. Peu fréquent: dysgueusie*
Affections oculaires	Peu fréquent: inflammation de l'oeil (uvéite, sclérite, épisclérite).
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent : vertige*.
Affections gastro-intestinales	Fréquent: douleurs abdominales, dyspepsie, constipation, diarrhée, flatulence, ulcère oesophagien*, dysphagie*, ballonnement abdominal, régurgitation acide.
	Peu fréquent: nausée, vomissements, gastrite, oesophagite*, érosions oesophagiennes*, méléna*.
	Rare: sténose oesophagienne*, ulcérations oropharyngées*, PUS (perforation, ulcères, saignement) de la partie haute du tractus gastro-intestinal §.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent: alopecie &, prurit [§] .
	Peu fréquent : rash, érythème.
	Rare: rash avec photosensibilité, réactions cutanées sévères, y compris syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique &.
Affections musculosquelettiques, systémiques et des os	Très fréquent : douleurs ostéoarticulaires ou musculaires parfois sévères ^{§§} .
	Fréquent : gonflement des articulations [§] .
	Rare : ostéonécroses de la mâchoire [‡] , fractures de stress de l'extrémité proximale de la diaphyse fémorale ^{§§} .
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent : asthénie [§] , oedème périphérique [§] .
	Peu fréquent : symptômes transitoires de type réaction aiguë (myalgies, malaise et rarement fièvre), généralement observés en début de traitement [§] .

§ Voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi. & La fréquence était similaire lors des études cliniques entre le groupe médicament et le groupe placebo. * Voir rubriques Posologie et mode d'administration et Mises en garde et précautions d'emploi ‡ Cet événement indésirable a été identifié par la pharmacovigilance depuis la commercialisation. La fréquence rare a été estimée d'après des essais cliniques appropriés. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES:** Propriétés pharmacodynamiques: Classe pharmacothérapeutique: Bisphosphonate, pour le traitement des maladies osseuses, Code ATC: M05BA04. Le principe actif, l'alendronate monosodique trihydraté, est un bisphosphonate qui inhibe la résorption osseuse des ostéoclastes sans effet direct sur la formation de l'os. Les études pré-cliniques ont montré une localisation préférentielle de l'alendronate aux sites actifs de résorption. L'activité des ostéoclastes est inhibée, mais ni leur recrutement ni leur fixation ne sont affectés. Pendant le traitement par l'alendronate, la qualité de l'os formé est normale. Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique: L'ostéoporose est définie par une densité minérale osseuse (DMO) au rachis ou au col du fémur à 2,5 écart-type en dessous de la valeur moyenne d'une population normale jeune ou par un antécédent de fracture de fragilité osseuse, indépendamment de la DMO. L'équivalence thérapeutique de l'alendronate 70 mg (n= 519) et de l'alendronate 10 mg/jour (n=370) a été démontrée dans une étude multicentrique d'une durée de 1 an chez des femmes ménopausées ayant une ostéoporose. Les augmentations moyennes de la DMO au niveau du rachis à 1 an, par rapport aux valeurs initiales, ont été de 5,1 % (IC 95 %: 4,8 %-5,4 %) dans le groupe alendronate 70mg et de 5,4 % (IC 95 %: 5,0 %-5,8 %) dans le groupe alendronate 10 mg/jour. Les augmentations moyennes de la DMO dans le groupe traité par 70mg une fois par semaine et dans le groupe traité par 10 mg une fois par jour, ont été respectivement de 2,3 % et de 2,9 % au niveau du col du fémur et de 2,9 % et 3,1 % au niveau de la hanche (col du fémur et trochanter). Les deux groupes de traitement étaient également similaires quant à l'augmentation de la DMO aux autres sites du squelette. Les effets de l'alendronate sur la masse osseuse et sur l'incidence des fractures chez la femme ménopausée ont été analysés au cours de deux études d'efficacité initiales selon un protocole identique (n=994) ainsi que dans l'étude FIT (Fracture Intervention Trial) (n=6459). Dans les études d'efficacité initiales, l'alendronate à la dose de 10 mg par jour pendant 3ans, a entraîné des augmentations moyennes de la DMO au niveau du rachis lombaire, du col du fémur, et du trochanter respectivement de 8,8 %, 5,9 %, et 7,8 %, par rapport au placebo. La DMO du corps entier a également augmenté de façon significative. Il y a eu une réduction de 48 % du taux de patientes présentant une ou plusieurs fractures vertébrales dans le groupe traité par l'alendronate par rapport au groupe placebo (alendronate 3,2 % et placebo 6,2 %). Dans l'extension à 2 ans de ces études, la DMO au niveau du rachis et du trochanter a continué d'augmenter et la DMO du col du fémur et du corps entier s'est maintenue. L'essai FIT comprenait deux études contrôlées versus placebo avec l'alendronate en utilisation quotidienne (5 mg par jour pendant 2 ans et 10 mg par jour pendant un à deux ans supplémentaires): FIT 1: Une étude de 3 ans chez 2027 patientes ayant au moins une fracture (tassement) vertébrale. Dans cette étude, l'administration quotidienne d'alendronate a réduit l'incidence d'au moins une nouvelle fracture vertébrale de 47 % (alendronate 7,9 % et placebo 15,0 %). De plus, une réduction statistiquement significative a été observée sur l'incidence des fractures de la hanche (1,1 % et 2,2 %, soit une réduction de 51 %). FIT 2: Une étude de 4 ans chez 4432 patientes ayant une masse osseuse basse mais sans fracture vertébrale préexistante. Dans cette étude, dans l'analyse du sous-groupe des femmes ostéoporotiques (37% de la population globale qui correspond à la définition de l'ostéoporose ci-dessus), a été observée une différence significative de l'incidence des fractures de la hanche (alendronate 1,0 % et placebo 2,2 %, soit une réduction de 56 %) et de l'incidence d'au moins une fracture vertébrale (2,9 % et 5,8 %, soit une réduction de 50 %).

Effets biologiques : Au cours des études cliniques, des diminutions asymptomatiques, légères et transitoires de la calcémie et de la phosphorémie ont été respectivement observées chez environ 18 et 10% des patientes prenant de l'alendronate 10mg/ jour par rapport à environ 12 et 3 % des patientes prenant du placebo. Cependant, les incidences des diminutions de la calcémie à un taux < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) et de la phosphorémie à un taux ≤ à 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) ont été similaires dans les deux groupes de traitement. Propriétés pharmacocinétiques: Absorption: Par rapport à une dose de référence administrée par voie intraveineuse, la biodisponibilité absolue de l'alendronate chez la femme par voie orale est d'environ 0,64 % pour des doses allant de 5 à 70 mg lorsqu'on l'administre à jeun après une nuit et deux heures avant un petit déjeuner normal. Lorsque l'alendronate est administré une heure ou une demi-heure avant un petit déjeuner normal, la biodisponibilité est diminuée de façon identique (valeur estimée à 0,46 % et 0,39 %). Dans les études réalisées dans l'ostéoporose, l'alendronate a été efficace lorsqu'on l'a administré 30 minutes au moins avant les premiers aliments ou boissons de la journée. La biodisponibilité a été quasi-nulle lorsque l'alendronate a été administré au cours d'un petit déjeuner normal ou dans les deux heures qui ont suivi. L'administration concomitante d'alendronate avec du café ou du jus d'orange a réduit sa biodisponibilité d'environ 60 %. Chez le sujet sain, l'administration de 20mg de prednisone par voie orale (3 fois par jour pendant 5 jours) n'a pas produit de changement cliniquement significatif de la biodisponibilité orale de l'alendronate (augmentation moyenne comprise entre 20 % et 44 %). Distribution: Les études chez le rat à la dose d' 1 mg/kg par voie intraveineuse montrent que l'alendronate initialement réparti dans les tissus mous, est ensuite rapidement redistribué au niveau de l'os ou excrété dans les urines. Le volume moyen de distribution à l'équilibre est au moins de 28l. chez l'homme. Après administration d'alendronate per os à doses thérapeutiques, les concentrations plasmatiques sont trop faibles pour permettre une détection analytique (<5 ng/ml). La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 78 %. Métabolisme: Aucun métabolisme de l'alendronate n'a été mis en évidence, ni chez l'homme ni chez l'animal. Excrétion: Après administration par voie intraveineuse d'une dose unique d'alendronate marqué au C14, environ 50 % de la radioactivité est excrétée dans les urines dans les 72 heures. Peu ou pas de radioactivité n'est retrouvée dans les fèces. A la suite d'une dose intraveineuse de 10 mg, la clairance rénale de l'alendronate est de 71 ml/min, et la clairance systémique ne dépasse pas 200 ml/min. Les concentrations plasmatiques diminuent de plus de 95 % dans les 6 heures qui suivent l'administration par voie intraveineuse. On estime que la demi-vie terminale chez l'homme est supérieure à 10 ans, reflétant ainsi la libération de l'alendronate à partir du squelette. Chez le rat, l'alendronate n'est pas excrété par les systèmes rénaux de transport acides ou basiques. L'alendronate n'est donc pas susceptible d'interférer avec d'autres substances sur ce système d'excrétion chez l'homme. Caractéristiques des patients. Les études précliniques montrent que la fraction du médicament qui ne se dépose pas dans l'os est rapidement excrétée dans les urines. Chez l'animal, aucune preuve d'une saturation de la captation osseuse n'a été mise en évidence dans une étude à long terme après administration intraveineuse de doses répétées allant jusqu'à une dose totale de 35 mg/kg. Bien qu'aucune donnée ne soit disponible, il est vraisemblable que, comme chez l'animal, l'élimination d'alendronate par le rein soit diminuée chez les patientes ayant une insuffisance rénale. En conséquence, on pourrait s'attendre à une accumulation quelque peu supérieure d'alendronate dans l'os chez les patientes ayant une insuffisance rénale (voir rubrique Posologie et mode d'administration). Sécurité préclinique: Les données précliniques ne montrent pas de risque particulier pour l'homme, sur la base des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, et du pouvoir carcinogène. Des études chez le rat ont montré que le traitement par l'alendronate pendant la grossesse a été associé à une dystocie chez les descendants à la mise bas, liée à une hypocalcémie. Dans les études, l'administration de doses élevées chez le rat a montré une augmentation de l'incidence d'une ossification foetale incomplète. Le risque chez l'homme est inconnu. **DONNEES PHARMACEUTIQUES:** Liste des excipients: Cellulose Microcristalline, Lactose anhydre, Stéarate de Magnésium, Croscarmellose de Sodium. Incompatibilités: Sans objet. Durée de conservation: 3 ans. Précautions particulières de conservation: A conserver à une température comprise entre (15-30) °C. Nature et contenance du récipient: FOLENAT® 70 mg : pilulier de 04 comprimés. Précautions particulières d'élimination et de manipulation: Pas d'exigences particulières. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE: Laboratoires EL KENDI Industrie du médicament. SPA. Siège: Lot n°6, Hey El Bina, Dely Brahim, Alger, Algérie. Usine: Zone d'activité sidi Abdellah, Zeralda, Alger, Algérie. **NUMERO(S) DE LA DECISION D'ENREGISTREMENT:** 11 / 21 G 050 / 352. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION:** Sans objet. **INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES:** Sans objet. Date de mise à jour du texte: 05/11/2014. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. Liste I. Pour toute information relative aux effets indésirables du produit, veuillez contacter: -Le CNPM - centre national de pharmacovigilance et matériovigilance. <http://www.cnpm.org.dz/>. Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local: EL Kendi sis Lot N° 06 Hey El Bina, Dely Brahim, Alger. Tel: +213 23 30 44 03/ Fax: 023 30 44 04. www.elkendi.com/ / Email: info@elkendi.com