

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Acide zolédronique medac 4 mg/100 ml solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de 100 ml de solution contient 4 mg d'acide zolédronique (sous forme de monohydrate).

Un ml de solution contient 0,04 mg d'acide zolédronique (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion

Solution incolore limpide.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, compression médullaire, irradiation ou chirurgie osseuse, hypercalcémie induite par des tumeurs (TIH)) chez les patients adultes atteints d'un cancer avancé avec atteinte osseuse.
- Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs chez les patients adultes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Acide zolédronique medac ne doit être prescrit et administré aux patients que par des professionnels de santé ayant l'expérience de l'administration des bisphosphonates par voie intraveineuse. La notice et la carte d'information des patients doivent être remises aux patients traités par Acide zolédronique medac.

Posologie

Prévention des complications osseuses chez les patients atteints d'un cancer avancé avec atteinte osseuse

Adultes et personnes âgées :

La dose recommandée dans la prévention des complications osseuses chez les patients atteints d'un cancer avancé avec atteinte osseuse est de 4 mg d'acide zolédronique toutes les 3 à 4 semaines.

Les patients devront aussi recevoir, par voie orale, un apport de 500 mg de calcium et de 400 UI de vitamine D par jour.

La décision de traiter les patients présentant des métastases osseuses afin de prévenir les complications osseuses devra être prise en tenant compte du fait que le délai d'action du traitement est de 2 à 3 mois.

Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs

Adultes et personnes âgées :

La dose recommandée dans l'hypercalcémie (calcémie corrigée en fonction de l'albuminémie $\geq 12,0$ mg/dl ou $3,0$ mmol/l) est une dose unique de 4 mg d'acide zolédronique.

Insuffisance rénale

TIH :

Chez les patients présentant une hypercalcémie induite par des tumeurs et une insuffisance rénale sévère, le traitement par l'acide zolédronique ne doit être envisagé qu'après évaluation des risques et bénéfices du traitement. Dans les études cliniques, les patients ayant une créatininémie > 400 $\mu\text{mol/l}$ ou $> 4,5$ mg/dl ont été exclus. Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une TIH avec une créatininémie < 400 $\mu\text{mol/l}$ ou $< 4,5$ mg/dl (voir rubrique 4.4).

Prévention des complications osseuses chez des patients atteints d'un cancer avancé avec atteinte osseuse :

La créatininémie et la clairance de la créatinine (CL_{cr}) doivent être déterminées lors de l'instauration du traitement par l'acide zolédronique chez les patients présentant un myélome multiple ou des métastases osseuses de tumeurs solides. La CL_{cr} est calculée selon la formule de Cockcroft-Gault à partir de la créatininémie. L'acide zolédronique n'est pas recommandé chez les patients présentant, avant l'instauration du traitement, une insuffisance rénale sévère, définie par une $\text{CL}_{\text{cr}} < 30$ ml/min pour cette population. Dans les études cliniques, les patients ayant une créatininémie > 265 $\mu\text{mol/l}$ ou $3,0$ mg/dl étaient exclus.

Chez les patients ayant une fonction rénale normale (définie comme une $\text{CL}_{\text{cr}} > 60$ ml/min), l'acide zolédronique 4 mg/100 ml solution pour perfusion peut être administré directement sans préparation supplémentaire. Chez les patients présentant des métastases osseuses et une insuffisance rénale légère à modérée avant l'instauration du traitement, définie par une CL_{cr} de 30 à 60 ml/min pour cette population, la dose recommandée d'acide zolédronique est la suivante (voir également rubrique 4.4) :

Clairance à la créatinine initiale (ml/min)	Dose recommandée d'acide zolédronique*
> 60	$4,0$ mg
$50-60$	$3,5$ mg*
$40-49$	$3,3$ mg*
$30-39$	$3,0$ mg*

* Les doses ont été calculées en vue d'atteindre une valeur de l'ASC de $0,66$ (mg•h/l) (pour une $\text{CL}_{\text{cr}} = 75$ ml/min). L'objectif étant que, chez les patients présentant une insuffisance rénale, les doses réduites permettent d'obtenir la même ASC que celle observée chez les patients ayant une clairance à la créatinine de 75 ml/min.

Après l'instauration du traitement, la créatininémie doit être déterminée avant chaque administration d'acide zolédronique et le traitement doit être suspendu si la fonction rénale s'est détériorée. Dans les études cliniques, la détérioration de la fonction rénale était définie comme suit :

- augmentation de $0,5$ mg/dl ou 44 $\mu\text{mol/l}$ chez les patients qui avaient une créatininémie initiale normale ($< 1,4$ mg/dl ou < 124 $\mu\text{mol/l}$)
- augmentation de $1,0$ mg/dl ou 88 $\mu\text{mol/l}$ chez les patients qui avaient une créatininémie initiale anormale ($> 1,4$ mg/dl ou > 124 $\mu\text{mol/l}$).

Dans les études cliniques, le traitement par l'acide zolédronique n'était repris que lorsque la valeur de la créatininémie était revenue à la valeur initiale ± 10 % (voir rubrique 4.4). Le traitement par l'acide zolédronique devra être repris à la même dose que celle administrée avant l'interruption du traitement.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'acide zolédronique chez les enfants âgés de 1 an à 17 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Acide zolédronique medac 4 mg/100 ml solution pour perfusion doit être administré en une perfusion intraveineuse unique d'au moins 15 minutes.

Chez les patients ayant une fonction rénale normale, fonction définie par une $Cl_{cr} > 60$ ml/min, l'acide zolédronique 4 mg/100 ml solution pour perfusion ne doit pas être dilué.

Chez les patients présentant une atteinte rénale légère à modérée, des doses réduites d'Acide zolédronique medac 4 mg/100 ml solution pour perfusion sont recommandées (voir rubrique « Posologie » ci-dessus et rubrique 4.4).

Pour préparer les doses réduites pour les patients ayant une Cl_{cr} initiale ≤ 60 ml/min, se reporter au Tableau 1 ci-dessous.

Retirer du flacon le volume indiqué de solution d'Acide zolédronique medac 4 mg/100 ml et le remplacer par un volume égal de solution injectable stérile de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) ou de solution injectable stérile de glucose à 5 %.

Tableau 1 : Préparation de doses réduites d'acide zolédronique medac 4 mg/100 ml solution pour perfusion

Clairance de la créatinine initiale (ml/min)	Retirer le volume suivant d'Acide zolédronique medac solution pour perfusion (ml)	Le remplacer par le volume suivant de solution injectable stérile de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose à 5 % (ml)	Dose ajustée (mg d'acide zolédronique dans 100 ml)
50-60	12.0	12.0	3.5
40-49	18.0	18.0	3.3
30-39	25.0	25.0	3.0

Acide zolédronique medac 4 mg/100 ml solution pour perfusion ne doit pas être mélangé avec d'autres solutions pour perfusion et doit être administré en solution intraveineuse seule par une ligne de perfusion séparée.

Les patients doivent être correctement hydratés avant et après l'administration de l'acide zolédronique.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à d'autres bisphosphonates ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Générales

Les patients devront être évalués avant l'administration d'acide zolédronique pour s'assurer qu'ils sont correctement hydratés.

L'hyperhydratation doit être évitée chez les patients présentant un risque d'insuffisance cardiaque.

Les paramètres métaboliques standards associés à l'hypercalcémie, tels que la calcémie, la phosphatémie et la magnésémie, doivent être surveillés étroitement après l'instauration du traitement par l'acide zolédronique. En cas d'hypocalcémie, d'hypophosphatémie ou d'hypomagnésémie, une supplémentation de courte durée peut être nécessaire. Les patients ayant une hypercalcémie non traitée présentent généralement une atteinte de la fonction rénale ; il est donc recommandé de surveiller avec précaution la fonction rénale.

D'autres médicaments contenant comme substance active l'acide zolédronique sont autorisés dans les indications de l'ostéoporose et de la maladie osseuse de Paget.

Les patients traités par Acide zolédronique medac ne doivent pas être traités de façon concomitante par ces médicaments ou par un autre bisphosphonate, car les effets de ces associations ne sont pas connus.

Insuffisance rénale

Les patients présentant une TIH et des signes d'altération de la fonction rénale doivent être évalués de façon appropriée afin de déterminer le rapport bénéfice/risque du traitement par l'acide zolédronique.

La décision de traiter les patients présentant des métastases osseuses afin de prévenir les complications osseuses devra être prise en tenant compte du fait que l'effet du traitement est observé au bout de 2 à 3 mois.

L'acide zolédronique a été associé à des cas d'altération de la fonction rénale. Les facteurs qui peuvent augmenter le risque d'altération de la fonction rénale sont notamment la déshydratation, une insuffisance rénale préexistante, des cycles multiples d'acide zolédronique 4 mg et d'autres bisphosphonates, et l'administration d'autres médicaments néphrotoxiques. Bien que le risque soit réduit avec la dose de 4 mg administrée en 15 minutes, une altération de la fonction rénale peut cependant survenir. Une altération de la fonction rénale, une progression en insuffisance rénale et la nécessité de dialyses ont été rapportées chez des patients après la première dose ou après une dose unique de 4 mg d'acide zolédronique. Des augmentations de la créatininémie peuvent également survenir, bien que moins fréquemment, chez certains patients qui reçoivent l'acide zolédronique en traitement chronique aux doses recommandées pour la prévention des complications osseuses.

La créatininémie doit être déterminée avant chaque administration d'acide zolédronique. En cas d'instauration du traitement chez des patients ayant des métastases osseuses et une atteinte rénale légère à modérée, des doses plus faibles d'acide zolédronique sont recommandées. En cas d'altération de la fonction rénale au cours du traitement, Acide zolédronique medac devra être interrompu. Acide zolédronique medac ne devra être repris que lorsque la créatininémie sera revenue à la valeur de base $\pm 10\%$. Le traitement par Acide zolédronique medac devra être repris à la même dose que celle administrée avant l'interruption du traitement.

En raison de l'effet potentiel de l'acide zolédronique sur la fonction rénale, du manque de données de sécurité clinique chez les patients présentant, avant le traitement, une insuffisance rénale sévère (définie, dans les études cliniques, par une créatininémie $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ ou $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ chez des patients présentant une TIH et par une créatininémie $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ ou $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ chez des patients atteints d'un cancer avec métastases osseuses) et compte tenu des données pharmacocinétiques encore limitées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère avant le traitement (clairance de la créatinine $< 30 \text{ ml/min}$), l'utilisation d'acide zolédronique n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

Les données cliniques disponibles étant limitées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, aucune recommandation spécifique ne peut être donnée pour cette population de patients.

Ostéonécrose

Ostéonécrose de la mâchoire

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) ont été rapportés peu fréquemment dans les études cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance chez des patients recevant l'acide zolédronique. L'expérience après commercialisation et la littérature scientifique suggèrent une fréquence plus importante de signalements d'ONM en fonction du type de tumeur (cancer du sein avancé, myélome multiple). Une étude a montré que l'ONM était plus fréquente chez les patients atteints de myélome par rapport à d'autres cancers (voir rubrique 5.1).

L'instauration du traitement ou d'une nouvelle cure doit être différée chez les patients présentant des lésions des tissus mous ouvertes non cicatrisées dans la bouche, sauf dans les situations d'urgence médicale. Un examen bucco-dentaire avec des soins dentaires préventifs appropriés et une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque sont recommandés avant le traitement par des bisphosphonates chez les patients présentant des facteurs de risque associés.

Les facteurs de risques suivants doivent être pris en compte lors de l'évaluation du risque individuel de développer une ONM :

- Puissance du bisphosphonate (risque plus élevé pour les composés de grande puissance), voie d'administration (risque plus élevé par voie parentérale), et dose cumulée du bisphosphonate.
- Cancer, comorbidités (par exemple anémie, coagulopathies, infection), tabagisme.
- Traitements concomitants : chimiothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse (voir rubrique 4.5), radiothérapie de la tête et du cou, corticostéroïdes.
- Antécédents de troubles dentaires, mauvaise hygiène buccale, maladie parodontale, soins dentaires invasifs (par exemple extractions dentaires) et prothèses dentaires mal ajustées.

Tous les patients doivent être incités à maintenir une bonne hygiène buccale, à faire réaliser des bilans bucco-dentaires réguliers et à signaler immédiatement tous les symptômes buccaux tels que mobilité dentaire, douleur ou gonflement, ou absence de cicatrisation de lésions ou écoulement pendant le traitement par Acide zolédronique medac. Pendant le traitement, les interventions dentaires invasives ne doivent être réalisées qu'après une évaluation attentive et doivent être évitées pendant les périodes proches de l'administration d'acide zolédronique.

Chez les patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire au cours du traitement par un bisphosphonate, une chirurgie dentaire peut aggraver cette atteinte. Chez les patients nécessitant une intervention dentaire, il n'existe pas de données suggérant que l'arrêt du traitement par le bisphosphonate diminue le risque d'ostéonécrose de la mâchoire.

Le plan de prise en charge des patients qui développent une ONM doit être établi en étroite collaboration entre le médecin traitant et un dentiste ou chirurgien-dentiste expérimenté dans l'ONM.

Si possible, une interruption temporaire du traitement par l'acide zolédronique doit être envisagée jusqu'à la résolution de l'affection et la diminution des facteurs de risque contribuant au développement de l'ONM.

Ostéonécrose d'autres sites anatomiques

L'ostéonécrose du conduit auditif externe a été rapportée avec les bisphosphonates, surtout en association avec une thérapie à long terme. Les facteurs de risque éventuels d'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou les facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité d'ostéonécrose du conduit auditif externe doit être envisagée chez les patients recevant des bisphosphonates qui présentent des symptômes auditifs, notamment des infections chroniques de l'oreille.

De plus, des cas sporadiques d'ostéonécrose d'autres sites anatomiques ont été rapportés, y compris de la hanche et du fémur, principalement chez les adultes atteints de cancer traités par Acide zolédronique medac.

Douleurs musculo-squelettiques

Dans le cadre de la pharmacovigilance, des douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires sévères et parfois invalidantes ont été rapportées chez des patients traités par des bisphosphonates, y compris l'acide zolédronique. Ces cas n'ont toutefois été rapportés que peu fréquemment. Le délai d'apparition des symptômes varie d'un jour à plusieurs mois après le début du traitement. Chez la majorité des patients, ces symptômes ont régressé après l'arrêt du traitement. Une réapparition des symptômes a été observée chez certains patients après la reprise du traitement avec l'acide zolédronique ou avec un autre bisphosphonate.

Fractures du fémur atypiques

Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées avec les bisphosphonates, principalement chez des patients recevant un traitement au long cours de l'ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir à tout endroit du fémur, du dessous du petit trochanter jusqu'au-dessus de la tubérosité supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou en l'absence de traumatisme, et certains patients présentent une douleur dans la cuisse ou l'aîne, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant de présenter une fracture fémorale complète. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par des bisphosphonates ayant présenté une fracture de la diaphyse fémorale. Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. En cas de suspicion de fracture fémorale atypique, l'arrêt du traitement par le bisphosphonate doit être envisagé en attendant l'examen du patient, sur la base du rapport bénéfice/risque pour le patient.

Pendant le traitement par des bisphosphonates, les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne et tous les patients présentant de tels symptômes doivent être examinés pour rechercher une fracture fémorale atypique.

Hypocalcémie

Une hypocalcémie a été rapportée chez des patients traités par l'acide zolédronique. Des arythmies cardiaques et des effets indésirables neurologiques secondaires à des cas d'hypocalcémie sévère (incluant convulsions, hypoesthésie et tétanie) ont été rapportés. Des cas d'hypocalcémie sévère nécessitant une hospitalisation ont été rapportés. Dans certains cas, l'hypocalcémie peut engager le pronostic vital (voir rubrique 4.8).

La prudence est conseillée lorsque l'acide zolédronique est administré en même temps que des médicaments connus pour provoquer une hypocalcémie, car ceux-ci peuvent avoir un effet synergique conduisant à une hypocalcémie sévère (voir rubrique 4.5). La calcémie doit être mesurée et l'hypocalcémie doit être corrigée avant le début du traitement par acide zolédronique. Les patients doivent recevoir une supplémentation en calcium et en vitamine D adaptée.

Sodium

Zolédronique acide medac contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Au cours des études cliniques, l'acide zolédronique a été administré de façon concomitante avec des agents anticancéreux, des diurétiques, des antibiotiques et des analgésiques couramment utilisés sans survenue d'interactions cliniquement significatives. *In vitro*, l'acide zolédronique ne présente pas de liaison notable aux protéines plasmatiques et n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P450 humain (voir rubrique 5.2), mais aucune étude clinique d'interaction formelle n'a été réalisée.

La prudence est recommandée lorsque les bisphosphonates sont administrés avec des aminosides, la calcitonine ou des diurétiques de l'anse, car ces substances peuvent avoir un effet additif, entraînant une diminution de la calcémie pendant des périodes plus longues que celles requises (voir rubrique 4.4).

La prudence s'impose en cas d'administration d'acide zolédronique avec d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques. La survenue possible d'une hypomagnésémie pendant le traitement doit également être prise en compte.

Chez les patients atteints d'un myélome multiple, le risque d'altération de la fonction rénale peut être majoré lorsque l'acide zolédronique est utilisé en association avec la thalidomide.

La prudence est recommandée lorsque l'acide zolédronique est administré avec des médicaments anti-angiogéniques puisqu'une augmentation de l'incidence des ONM a été observée chez des patients traités de façon concomitante par ces médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'acide zolédronique chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. L'acide zolédronique ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer d'éviter une grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si l'acide zolédronique est excrété dans le lait maternel. L'acide zolédronique est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Les effets délétères potentiels de l'acide zolédronique sur la fertilité des parents et de la génération F1 ont été évalués chez le rat. Il a été observé des effets pharmacologiques majorés considérés comme étant liés à l'inhibition du métabolisme du calcium osseux par le médicament, résultant en une hypocalcémie péri-parturiente, un effet de classe des bisphosphonates, une dystocie et un arrêt anticipé de l'étude. Ainsi il n'a pas été possible d'éliminer un effet de l'acide zolédronique sur la fertilité chez l'être humain.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des effets indésirables, tels que vertiges et somnolence, peuvent avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Par conséquent, les patients traités par l'acide zolédronique doivent faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules et de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Une réaction de phase aiguë, survenant au cours des trois jours suivant l'administration d'acide zolédronique, et se manifestant par des symptômes, incluant douleur osseuse, fièvre, fatigue, arthralgies, myalgies, frissons et arthrite avec gonflement articulaire consécutif, a été rapportée, ces symptômes se résolvent habituellement en quelques jours (voir la description des effets indésirables sélectionnés).

Les risques importants identifiés avec l'acide zolédronique dans les indications autorisées sont les suivants :

Altération de la fonction rénale, ostéonécrose de la mâchoire, réaction de phase aiguë, hypocalcémie, fibrillation auriculaire, anaphylaxie, pneumopathie interstitielle. La fréquence de chacun de ces risques identifiés est présentée dans le Tableau 2.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants, énumérés dans le Tableau 2, ont été collectés à partir des études

cliniques et des rapports de pharmacovigilance, essentiellement après un traitement chronique par l'acide zolédronique 4 mg :

Tableau 2

Les effets indésirables sont présentés par ordre de fréquence décroissante selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Anémie
Peu fréquent	Thrombopénie, leucopénie
Rare	Pancytopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction d'hypersensibilité
Rare	Œdème de Quincke (angio-neurotique)
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Anxiété, troubles du sommeil
Rare	Confusion
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée
Peu fréquent	Etourdissements, paresthésies, dysgueusie, hypoesthésie, hyperesthésie, tremblements, somnolence
Très rare	Convulsions, hypoesthésie et tétanie (secondairement à l'hypocalcémie)
Affections oculaires	
Fréquent	Conjonctivite
Peu fréquent	Vision trouble, sclérite et inflammation orbitale
Rare	Uvéite
Très rare	Episclérite
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Hypertension, hypotension, fibrillation auriculaire, hypotension pouvant entraîner une syncope ou un collapsus cardiovasculaire
Rare	Bradycardie, arythmie cardiaque (secondairement à l'hypocalcémie)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée, toux, bronchoconstriction
Rare	Pneumopathie interstitielle
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, vomissements, diminution de l'appétit
Peu fréquent	Diarrhée, constipation, douleurs abdominales, dyspepsie, stomatite, bouche sèche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit, éruptions cutanées (y compris éruptions érythémateuses et maculaires), hypersudation
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleurs osseuses, myalgies, arthralgies, douleur généralisée
Peu fréquent	Spasmes musculaires, ostéonécrose de la mâchoire
Très rare	Ostéonécrose du conduit auditif externe (effets indésirables de la classe des bisphosphonates) et

		d'autres sites anatomiques y compris le fémur et la hanche
Affections du rein et des voies urinaires		
	Fréquent	Altération de la fonction rénale
	Peu fréquent	Insuffisance rénale aiguë, hématurie, protéinurie
	Rare	Syndrome de Fanconi acquis
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
	Fréquent	Fièvre, syndrome pseudo-grippal (incluant fatigue, frissons, malaise et bouffées vasomotrices)
	Peu fréquent	Asthénie, œdème périphérique, réactions au site d'injection (incluant douleur, irritation, tuméfaction, induration), douleur thoracique, prise de poids, choc anaphylactique, urticaire
	Rare	Symptômes de la réaction de phase aiguë : arthrite et gonflement articulaire
Investigations		
	Très fréquent	Hypophosphatémie
	Fréquent	Augmentation de la créatininémie et de l'urémie, hypocalcémie
	Peu fréquent	Hypomagnésémie, hypokaliémie
	Rare	Hyperkaliémie, hypernatrémie

Description d'effets indésirables sélectionnés

Altération de la fonction rénale

Des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés avec l'acide zolédronique. Dans une analyse combinée des données de sécurité issues des études d'enregistrement de l'acide zolédronique dans la prévention des complications osseuses chez les patients présentant des cancers avancés avec atteinte osseuse, la fréquence des événements indésirables d'insuffisance rénale suspectés d'être liés à l'acide zolédronique (effets indésirables) a été la suivante : myélome multiple (3,2 %), cancer de la prostate (3,1 %), cancer du sein (4,3 %), cancer du poumon et autres tumeurs solides (3,2 %). Les facteurs pouvant majorer le risque de détérioration de la fonction rénale sont la déshydratation, une insuffisance rénale préexistante, des cycles multiples d'acide zolédronique ou d'autres bisphosphonates, ainsi que l'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques ou une durée de perfusion plus courte que celle qui est actuellement recommandée. L'altération de la fonction rénale, la progression en insuffisance rénale et la nécessité de dialyses ont été rapportées chez des patients après la première dose ou après une dose unique de 4 mg d'acide zolédronique (voir rubrique 4.4).

Ostéonécrose de la mâchoire

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés, essentiellement chez des patients atteints d'un cancer et traités par des médicaments qui inhibent la résorption osseuse, tels qu'Acide zolédronique medac (voir rubrique 4.4). Beaucoup de ces patients recevaient également une chimiothérapie et des corticoïdes et présentaient des signes d'infection locale, y compris une ostéomyélite. La majorité des cas concernait des patients atteints d'un cancer et ayant subi une extraction dentaire ou d'autres interventions de chirurgie dentaire.

Fibrillation auriculaire

Au cours d'une étude de 3 ans, randomisée, contrôlée en double aveugle, qui a évalué l'efficacité et la sécurité de l'acide zolédronique 5 mg administré une fois par an *versus* placebo dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique (OPM), l'incidence globale de fibrillation-auriculaire- a été de 2,5 % (96 sur 3 862) dans le bras acide zolédronique 5 mg et de 1,9 % (75 sur 3 852) dans le bras placebo. Le taux de fibrillations auriculaires classées comme événements indésirables graves a été de 1,3 % (51 sur 3 862) dans le bras acide zolédronique 5 mg et de 0,6 % (22 sur 3 852) dans le bras placebo. Le déséquilibre observé dans cette étude n'a pas été observé dans d'autres études de l'acide zolédronique, y compris celles menées avec l'acide zolédronique 4 mg administré toutes les

3-4 semaines chez des patients atteints d'un cancer. Le mécanisme de l'augmentation de cette incidence de fibrillation auriculaire dans cette seule étude clinique n'est pas connu.

Réaction de phase aiguë

Cet effet indésirable consiste en une constellation de symptômes qui incluent fièvre, myalgies, céphalées, douleurs dans les extrémités, nausées, vomissements, diarrhée, arthralgies et arthrite avec gonflement articulaire consécutif. Les symptômes apparaissent dans les 3 jours suivant la perfusion d'acide zolédronique. La réaction est également désignée par les termes de symptômes « pseudo-grippaux » ou « post-dose ».

Fractures atypiques du fémur

Après la commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés (fréquence rare) : fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effets indésirables de classe des bisphosphonates).

Effets indésirables liés à l'hypocalcémie

L'hypocalcémie est un risque important identifié avec l'acide zolédronique dans ses indications approuvées. La revue des cas d'hypocalcémie issus des essais cliniques et des cas d'hypocalcémie rapportés depuis la mise sur le marché apporte suffisamment de preuves pour établir le lien entre le traitement par l'acide zolédronique, la survenue d'une hypocalcémie et l'apparition d'une arythmie cardiaque secondaire. De même, il existe des preuves d'une association entre l'hypocalcémie et des effets neurologiques secondaires rapportés dans ces cas, incluant : convulsions, hypoesthésie et tétanie (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'expérience clinique d'un surdosage aigu d'acide zolédronique est limitée. L'administration par erreur de doses d'acide zolédronique allant jusqu'à 48 mg a été rapportée. Les patients ayant reçu des doses supérieures à celles recommandées (voir rubrique 4.2) doivent être surveillés étroitement, car une altération de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale) et des anomalies des électrolytes sériques (dont calcium, phosphore et magnésium) ont été observées. En présence d'une hypocalcémie, des perfusions de gluconate de calcium doivent être administrées en fonction de la nécessité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour le traitement de maladies osseuses, bisphosphonates, Code ATC : M05BA08

Mécanisme d'action

L'acide zolédronique appartient à la classe des bisphosphonates et agit principalement sur l'os. Il inhibe la résorption osseuse par les ostéoclastes.

L'action sélective des bisphosphonates sur l'os découle de leur affinité élevée pour l'os minéralisé, mais le mécanisme moléculaire précis entraînant l'inhibition de l'activité ostéoclastique n'est pas élucidé. Dans les études à long terme menées chez l'animal, l'acide zolédronique inhibe la résorption osseuse sans effet délétère sur la formation, la minéralisation ou les propriétés mécaniques de l'os.

En plus d'être un puissant inhibiteur de la résorption osseuse, l'acide zolédronique possède également plusieurs propriétés antitumorales qui pourraient contribuer à son efficacité globale dans le traitement des métastases osseuses. Les propriétés suivantes ont été démontrées dans des études précliniques :

- *In vivo* : inhibition de la résorption osseuse par les ostéoclastes, ce qui altère le microenvironnement médullaire, en le rendant moins favorable à la croissance des cellules tumorales, activité anti-angiogénique et activité antalgique.
- *In vitro* : inhibition de la prolifération ostéoblastique, activité cytostatique et pro-apoptotique directe sur les cellules tumorales, effet cytostatique synergique en association à d'autres médicaments anti-cancéreux, activité anti-adhésion/invasion cellulaire.

Efficacité et sécurité cliniques

Résultats des études cliniques dans la prévention des complications osseuses chez des patients atteints d'un cancer avancé avec atteinte osseuse :

La première étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo visait à comparer l'acide zolédronique 4 mg au placebo dans la prévention des complications osseuses (*Skeletal Related Events*, SRE) chez des patients présentant un cancer de la prostate. L'acide zolédronique 4 mg a réduit significativement le pourcentage de patients présentant au moins une complication osseuse (SRE), a prolongé de plus de 5 mois le délai médian de survenue de la première complication osseuse et a réduit l'incidence annuelle de complications osseuses par patient (taux de morbidité osseuse). L'analyse des « événements multiples » a montré une réduction de 36 % du risque de développer des SRE dans le groupe acide zolédronique 4 mg par rapport au groupe placebo. Les patients recevant l'acide zolédronique 4 mg ont rapporté une augmentation moindre de la douleur que ceux ayant reçu le placebo, avec des différences significatives à 3, 9, 21 et 24 mois. Les patients présentant des fractures pathologiques ont été moins nombreux dans le groupe traité par l'acide zolédronique 4 mg. Les effets du traitement ont été moins prononcés chez les patients présentant des lésions blastiques. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 3.

Dans une deuxième étude menée chez des patients atteints de tumeurs solides autres qu'un cancer du sein ou de la prostate, l'acide zolédronique 4 mg a réduit significativement le pourcentage de patients présentant au moins une SRE, a prolongé de plus de 2 mois le délai médian de survenue de la première complication osseuse et a réduit le taux de morbidité osseuse. L'analyse des « événements multiples » a montré une réduction de 30,7 % du risque de développer des SRE dans le groupe acide zolédronique 4 mg par rapport au placebo. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité (Patients présentant un cancer de la prostate et recevant une hormonothérapie)

	<u>Toutes complications osseuses (TIH incluse)</u>		<u>Fractures*</u>		<u>Radiothérapie osseuse</u>	
	Acide zolédronique 4 mg	Placebo	Acide zolédronique 4 mg	Placebo	Acide zolédronique 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Pourcentage de patients ayant présenté des SRE (%)	38	49	17	25	26	33
Valeur P	0,028		0,052		0,119	
Délai médian jusqu'à la première SRE (jours)	488	321	NA	NA	NA	640
Valeur P	0,009		0,020		0,055	
Taux de morbidité osseuse	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89

Valeur <i>P</i>	0,005		0,023		0,060	
Réduction du risque de développer des complications osseuses multiples** (%)	36	-	NApp	NApp	NApp	NApp
Valeur <i>P</i>	0,002		NApp		Napp	

* Incluant les fractures vertébrales et non vertébrales

** Prend en compte toutes les complications osseuses, le nombre total et le délai jusqu'à chaque événement pendant l'étude

NA = Non atteint

NApp = Non applicable

Tableau 4 : Résultats d'efficacité (Patients présentant des tumeurs solides autres que cancer du sein ou cancer de la prostate)

	<u>Toutes complications osseuses (TIH incluse)</u>		<u>Fractures*</u>		<u>Radiothérapie osseuse</u>	
	Acide zolédronique 4 mg	Placebo	Acide zolédronique 4 mg	Placebo	Acide zolédronique 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Pourcentage de patients ayant présenté des SRE (%)	39	48	16	22	29	34
Valeur <i>P</i>	0,039		0,064		0,173	
Délai médian jusqu'à la première SRE (jours)	236	155	NA	NA	424	307
Valeur <i>P</i>	0,009		0,020		0,079	
Taux de morbidité osseuse	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Valeur <i>P</i>	0,012		0,066		0,099	
Réduction du risque de développer des complications osseuses multiples** (%)	30,7	-	NApp	NApp	NApp	NApp
Valeur <i>P</i>	0,003		NApp		NApp	

* Incluant les fractures vertébrales et non vertébrales

** Prend en compte toutes les complications osseuses, le nombre total et le délai jusqu'à chaque événement pendant l'étude

NA = Non atteint

NApp = Non applicable

Dans une troisième étude de phase III, randomisée en double aveugle, l'acide zolédronique 4 mg et le pamidronate 90 mg administrés toutes les 3 à 4 semaines ont été comparés chez des patients présentant un myélome multiple ou un cancer du sein avec au moins une lésion osseuse. Les résultats ont démontré que l'efficacité de l'acide zolédronique 4 mg était comparable à celle du pamidronate 90 mg dans la prévention des SRE. L'analyse des « événements multiples » a montré une réduction significative de 16 % du risque de développer des complications osseuses chez les patients traités par l'acide zolédronique 4 mg par rapport aux patients traités par le pamidronate. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité (patients présentant un cancer du sein ou un myélome multiple)

	<u>Toutes complications osseuses (TIH incluse)</u>		<u>Fractures*</u>		<u>Radiothérapie osseuse</u>	
	Acide zolédronique 4 mg	Pamidronate 90 mg	Acide zolédronique 4 mg	Pamidronate 90 mg	Acide zolédronique 4 mg	Pamidronate 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Pourcentage de patients ayant présenté des SRE (%)	48	52	37	39	19	24
Valeur <i>P</i>	0,198		0,653		0,037	
Délai médian jusqu'à la première SRE (jours)	376	356	NA	714	NA	NA
Valeur <i>P</i>	0,151		0,672		0,026	
Taux de morbidité osseuse	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Valeur <i>P</i>	0,084		0,614		0,015	
Réduction du risque de développer des complications osseuses multiples** (%)	16	-	NApp	NApp	NApp	NApp
Valeur <i>P</i>	0,030		NApp		NApp	

* Incluant les fractures vertébrales et non vertébrales

** Prend en compte toutes les complications osseuses, le nombre total et le délai jusqu'à chaque événement pendant l'étude

NA = Non atteint

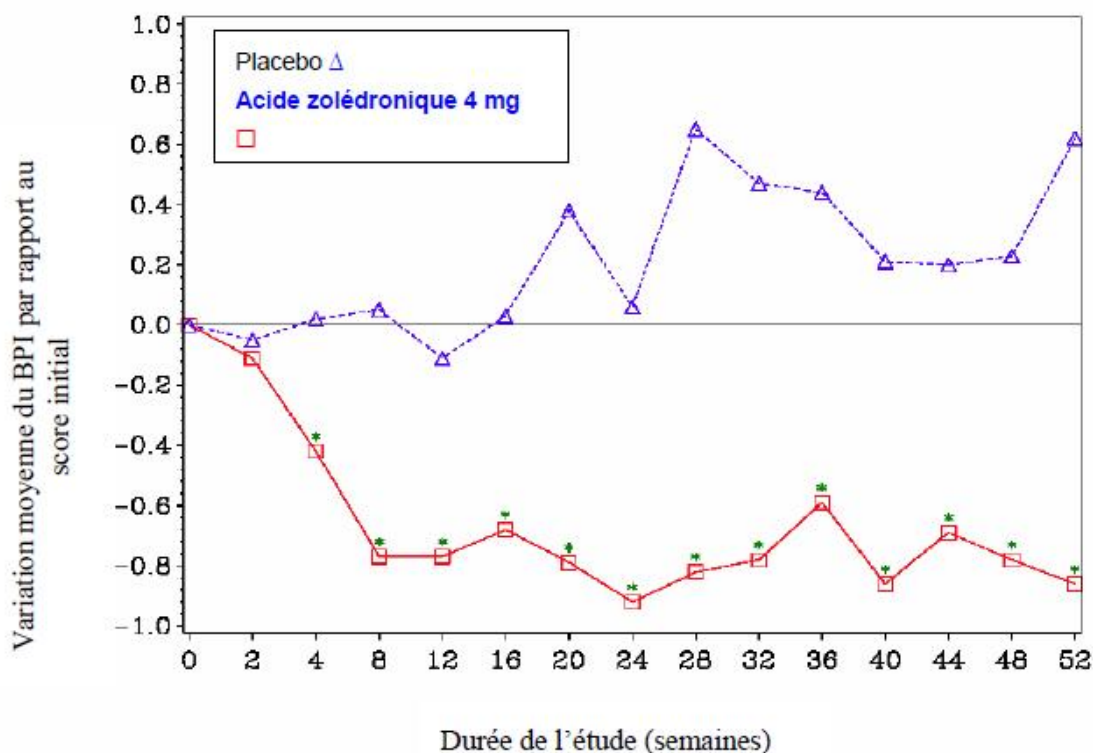
NApp = Non applicable

L'acide zolédronique 4 mg a également été étudié dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, menée chez 228 patientes présentant des métastases osseuses documentées d'un cancer du sein, pour évaluer l'effet de l'acide zolédronique 4 mg sur l'incidence des complications osseuses (*Skeletal Related Events*, SRE), calculé comme le nombre total de SRE (excluant l'hypercalcémie et ajusté en fonction des fractures antérieures) sur le temps d'exposition au risque. Les patientes ont reçu 4 mg l'acide zolédronique ou le placebo toutes les 4 semaines pendant un an. La répartition des patientes entre le groupe traité par l'acide zolédronique et le groupe placebo était homogène.

L'incidence de SRE (événement/année-patient) a été de 0,628 pour l'acide zolédronique et de 1,096 pour le placebo. Le pourcentage de patientes ayant présenté au moins une SRE (en excluant l'hypercalcémie) a été de 29,8 % dans le groupe traité par l'acide zolédronique *versus* 49,6 % dans le groupe placebo ($P = 0,003$). Le délai médian jusqu'à la première SRE n'était pas encore atteint dans le groupe acide zolédronique à la fin de l'étude et était significativement prolongé par rapport au placebo ($P = 0,007$). Dans une analyse des « événements multiples », l'acide zolédronique 4 mg a réduit de 41 % le risque de SRE par rapport au placebo (risque relatif = 0,59, $P = 0,019$).

Dans le groupe acide zolédronique, une amélioration statistiquement significative des scores de douleur (calculés à l'aide du *Brief Pain Inventory*, BPI) a été observée à la semaine 4 et lors de tous les temps d'évaluation ultérieurs de l'étude par rapport au placebo (Figure 1). Le score de douleur avec l'acide zolédronique a été constamment inférieur au score initial et la réduction de la douleur a été accompagnée d'une tendance à la réduction du score d'analgésie.

Figure 1 : Variations moyennes du score de douleur BPI par rapport au score initial. Pour la comparaison des traitements (4 mg d'acide zolédronique *versus* placebo), les différences statistiquement significatives sont annotées d'un astérisque (* $P < 0,05$)



Étude CZOL446EUS122/SWOG

L'objectif principal de cette étude observationnelle était d'estimer l'incidence cumulative de l'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) à 3 ans chez des patients cancéreux atteints de cancer avec métastases osseuses recevant de l'acide zolédronique. La thérapie d'inhibition des ostéoclastes, d'autres thérapies contre le cancer, et les soins dentaires ont été effectués conformément à la situation clinique afin de représenter au mieux les soins académiques et communautaires. Un bilan buccodentaire a été recommandé mais n'était pas obligatoire.

Parmi les 3491 patients évaluables, 87 cas de diagnostic d'ONM ont été confirmés. L'incidence cumulée globale estimée des ONM confirmées à 3 ans était de 2,8% (IC à 95% : 2,3-3,5%). Les taux étaient de 0,8% à l'année 1 et de 2,0% à l'année 2. Les taux d'ONM confirmées à 3 ans étaient plus élevés chez les patients atteints d'un myélome (4,3%) et plus faibles chez les patients atteints d'un cancer du sein (2,4%). Les cas d'ONM confirmées étaient significativement plus importants sur le plan statistique chez les patients atteints de myélome multiple ($p=0,03$) que les autres cancers combinés.

Résultats des études cliniques dans le traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs

Les études cliniques menées dans l'hypercalcémie induite par des tumeurs (TIH) ont démontré que l'effet de l'acide zolédronique est caractérisé par une diminution de la calcémie et de l'excrétion urinaire de calcium. Dans les études de phase I de détermination de dose menées chez des patients présentant une TIH légère à modérée, les doses efficaces testées ont été dans l'intervalle de 1,2 à 2,5 mg environ.

Pour évaluer les effets de 4 mg d'acide zolédronique *versus* pamidronate 90 mg, les résultats de deux études pivots multicentriques chez des patients présentant une TIH ont été combinés dans une analyse préalablement programmée. Il a été observé une normalisation de la calcémie corrigée plus rapide au 4^e jour avec 8 mg d'acide zolédronique et au 7^e jour avec 4 mg et 8 mg d'acide zolédronique. Les taux de réponse observés ont été les suivants :

Tableau 6 : Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse complète par jour dans les études de la TIH combinées :

	4 ^e jour	7 ^e jour	10 ^e jour
Acide zolédronique 4 mg (n = 86)	45,3 % (<i>P</i> = 0,104)	82,6 % (<i>P</i> = 0,005)*	88,4 % (<i>P</i> = 0,002)*
Acide zolédronique 8 mg (n = 90)	55,6 % (<i>P</i> = 0,021)*	83,3 % (<i>P</i> = 0,010)*	86,7 % (<i>P</i> = 0,015)*
Pamidronate 90 mg (n = 99)	33,3 %	63,6 %	69,7 %

*valeurs *P* versus pamidronate.

Le délai médian de normalisation de la calcémie a été de 4 jours. Le délai médian jusqu'à la rechute (nouvelle augmentation de la calcémie corrigée $\geq 2,9$ mmol/l) a été de 30 à 40 jours chez les patients traités par l'acide zolédronique *versus* 17 jours chez les patients traités par le pamidronate 90 mg (*P* = 0,001 pour 4 mg et *P* = 0,007 pour 8 mg d'acide zolédronique). Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les deux doses d'acide zolédronique.

Dans les études cliniques, 69 patients, qui avaient rechuté ou qui étaient réfractaires au traitement initial (acide zolédronique 4 mg, 8 mg ou pamidronate 90 mg), ont été traités à nouveau avec 8 mg d'acide zolédronique. Le taux de réponse chez ces patients a été d'environ 52 %. Ces patients ayant été traités à nouveau avec la dose de 8 mg d'acide zolédronique seulement, il n'y a pas de données disponibles permettant une comparaison avec la dose de 4 mg.

Dans les études cliniques menées chez des patients présentant une hypercalcémie induite par des tumeurs (TIH), le profil de sécurité global dans les trois groupes de traitement (acide zolédronique 4 mg et 8 mg et pamidronate 90 mg) a été similaire en termes de type et de sévérité des effets indésirables.

Population pédiatrique

Résultats des études cliniques dans le traitement de l'ostéogénèse imparfaite sévère chez des enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans

Les effets de l'acide zolédronique administré par voie intraveineuse chez des enfants et adolescents (âgés de 1 à 17 ans) atteints d'ostéogénèse imparfaite sévère (types I, III, et IV) ont été comparés à ceux du pamidronate administré par voie intraveineuse dans une étude internationale, multicentrique, randomisée en ouvert, avec respectivement 74 et 76 patients dans chaque groupe de traitement. La durée du traitement était de 12 mois et précédée d'une période de sélection de 4 à 9 semaines pendant laquelle une supplémentation en vitamine D et en calcium a été administrée pendant au moins 2 semaines. Dans le programme clinique, les patients âgés de 1 à 3 ans ont reçu 0,025 mg/kg d'acide zolédronique (jusqu'à une dose unique maximale de 0,35 mg) tous les 3 mois et les patients âgés de 3 à 17 ans ont reçu 0,05 mg/kg d'acide zolédronique (jusqu'à une dose unique maximale de 0,83 mg) tous les 3 mois. Une étude d'extension a été menée afin d'examiner la sécurité générale et rénale à long terme de l'acide zolédronique administré une ou deux fois par an pendant la phase d'extension de 12 mois de traitement chez les enfants qui avaient terminé le traitement d'un an par l'acide zolédronique ou par le pamidronate dans l'étude principale.

L'objectif principal de l'étude était le pourcentage de variation de la densité minérale osseuse (DMO) au rachis lombaire après 12 mois de traitement par rapport au début de l'étude. Les effets estimés des traitements sur la DMO ont été similaires, mais la méthodologie de l'étude n'était pas suffisamment robuste pour établir la non-infériorité d'efficacité de l'acide zolédronique. En particulier, il n'a pas été clairement démontré une efficacité sur l'incidence de fractures ou sur la douleur. Des fractures des os longs des membres inférieurs ont été rapportées chez environ 24 % (fémur) et 14 % (tibia) des patients atteints d'ostéogénèse imparfaite sévère traités par l'acide zolédronique *versus* 12 % et 5 % des patients traités par le pamidronate, quels que soient le type de pathologie et la causalité, mais l'incidence globale de fractures a été comparable chez les patients traités par l'acide zolédronique et

par le pamidronate : 43 % (32/74) *versus* 41 % (31/76). L'interprétation du risque de fracture est biaisée par le fait que les fractures sont des événements fréquents chez les patients atteints d'ostéogenèse imparfaite sévère, du fait de la maladie.

Les types d'effets indésirables observés dans cette population ont été généralement similaires à ceux observés antérieurement chez des adultes présentant un cancer avancé avec atteinte osseuse (voir rubrique 4.8). Les effets indésirables sont présentés dans le Tableau 7 selon un ordre de fréquence décroissante en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 7 : Effets indésirables observés chez des enfants et adolescents atteints d'ostéogenèse imparfaite sévère¹

Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées
Affections cardiaques	Fréquent	Tachycardie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Rhino-pharyngite
Affections gastro-intestinales	Très fréquent Fréquent	Nausées, vomissements Douleurs abdominales
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Douleurs des extrémités, arthralgies, douleurs musculo-squelettiques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent Fréquent	Fièvre, fatigue Réaction de phase aiguë, douleurs
Investigations	Très fréquent Fréquent	Hypocalcémie Hyphosphatémie

¹ Les effets indésirables survenant à une fréquence $< 5\%$ ont été médicalement évalués et il a été démontré que ces cas concordent avec le profil de sécurité bien établi de l'acide zolédronique (voir rubrique 4.8).

Chez les patients pédiatriques atteints d'ostéogenèse imparfaite sévère, l'acide zolédronique semble être associé à des risques plus prononcés de réaction de phase aiguë, d'hypocalcémie et de tachycardie inexplicée, par rapport au pamidronate, mais cette différence diminue après plusieurs perfusions.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence contenant l'acide zolédronique dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs et dans la prévention des complications osseuses chez les patients atteints d'un cancer avancé avec atteinte osseuse (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les données pharmacocinétiques suivantes, indépendantes de la dose, ont été obtenues après des perfusions uniques et répétées de 5 et 15 minutes de 2, 4, 8 et 16 mg d'acide zolédronique chez 64 patients présentant des métastases osseuses.

Distribution

Après le début de la perfusion d'acide zolédronique, la concentration plasmatique d'acide

zolédronique augmente rapidement pour atteindre son pic à la fin de la perfusion et diminue ensuite rapidement à moins de 10 % du pic après 4 heures et à moins de 1 % du pic après 24 heures, avec une période prolongée ultérieure de concentration très faible ne dépassant pas 0,1 % du pic avant la seconde perfusion d'acide zolédronique le jour 28.

Élimination

L'acide zolédronique, administré par voie intraveineuse est éliminé de façon triphasique : une disparition rapide biphasique de la circulation sanguine, avec des demi-vies de $t_{1/2\alpha}$ 0,24 et $t_{1/2\beta}$ 1,87 heure, suivie d'une longue phase d'élimination avec une demi-vie d'élimination terminale de $t_{1/2\gamma}$ 146 heures. Il n'y a pas d'accumulation plasmatique d'acide zolédronique après administration de doses répétées tous les 28 jours. L'acide zolédronique n'est pas métabolisé et est excrété sous forme inchangée par voie rénale. Pendant les 24 premières heures, 39 ± 16 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines, tandis que la quantité restante est principalement liée au tissu osseux. À partir du tissu osseux, il est libéré très lentement dans la circulation systémique et éliminé par voie rénale. La clairance corporelle totale est de $5,04 \pm 2,5$ l/h, est indépendante de la dose et n'est pas influencée par le sexe, l'âge, la race, ou le poids corporel. L'augmentation de la durée de perfusion de 5 à 15 minutes a entraîné une réduction de 30 % de la concentration d'acide zolédronique en fin de perfusion, mais n'a pas modifié l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique par rapport au temps.

Comme cela est observé avec les autres bisphosphonates, la variabilité entre les patients des paramètres pharmacocinétiques de l'acide zolédronique est élevée.

Dans une étude réalisée *in vitro*, l'acide zolédronique a montré une affinité faible pour les composants cellulaires du sang humain, avec un rapport moyen entre la concentration sanguine et la concentration plasmatique de 0,59 dans un intervalle de concentration compris entre 30 ng/ml et 5000 ng/ml. La liaison aux protéines plasmatiques est faible, avec une fraction libre allant de 60% à 2 ng/ml d'acide zolédronique à 77% à 2000 ng/ml d'acide zolédronique.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Aucune donnée pharmacocinétique concernant l'acide zolédronique n'est disponible chez les patients présentant une hypercalcémie ou chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. *In vitro*, l'acide zolédronique n'inhibe pas les isoenzymes du cytochrome P450 humain, il ne subit pas de biotransformation et, dans les études effectuées chez l'animal, moins de 3 % de la dose administrée sont retrouvés dans les fèces, ce qui semble indiquer l'absence de rôle significatif de la fonction hépatique dans la pharmacocinétique de l'acide zolédronique.

Insuffisance rénale

Chez les 64 patients atteints d'un cancer inclus dans l'étude, la clairance rénale de l'acide zolédronique était corrélée à la clairance de la créatinine, la clairance rénale représentant 75 ± 33 % de la clairance de la créatinine, avec une moyenne de 84 ± 29 ml/min (extrêmes : 22 et 143 ml/min). L'analyse de population a montré que, chez les patients ayant une clairance de la créatinine de 20 ml/min (insuffisance rénale sévère) ou de 50 ml/min (insuffisance rénale modérée), la clairance prédictive correspondante de l'acide zolédronique devrait être respectivement de 37 % ou de 72 % de celle d'un patient ayant une clairance de la créatinine de 84 ml/min. Des données pharmacocinétiques encore limitées sont disponibles uniquement chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

Population pédiatrique

Les données limitées de pharmacocinétique chez l'enfant atteint d'ostéogenèse imparfaite sévère suggèrent que la pharmacocinétique de l'acide zolédronique chez les enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans est comparable à celle observée chez l'adulte à des doses similaires en mg/kg. L'âge, le

poids, le sexe et la clairance de la créatinine ne semblent pas avoir d'effet sur l'exposition à l'acide zolédronique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité aiguë

La dose non létale la plus élevée en administration intraveineuse unique a été de 10 mg/kg de poids corporel chez la souris et de 0,6 mg/kg chez le rat.

Toxicité subchronique et chronique

L'acide zolédronique a été bien toléré lorsqu'il a été administré par voie sous-cutanée chez le rat et par voie intraveineuse chez le chien, à des doses inférieures ou égales à 0,02 mg/kg/j pendant 4 semaines. L'administration de 0,001 mg/kg/j par voie sous-cutanée chez le rat et de 0,005 mg/kg par voie intraveineuse tous les 2 à 3 jours chez le chien pendant une période allant jusqu'à 52 semaines a été également bien tolérée.

L'observation la plus fréquente dans les études à doses répétées a été une augmentation de la spongiose primaire dans les métaphyses des os longs chez les animaux en cours de croissance à presque toutes les doses, une observation qui reflète l'activité pharmacologique du médicament sur la résorption osseuse.

Les marges de sécurité relatives aux effets rénaux étaient faibles dans les études effectuées chez l'animal en administration répétée par voie parentérale à long terme, mais les doses sans effets adverses observés (DSEO) cumulées dans les études à dose unique (1,6 mg/kg) et à doses répétées d'une durée allant jusqu'à un mois (0,06–0,6 mg/kg/j) n'ont pas montré d'effets rénaux à des doses équivalentes ou excédant la dose thérapeutique la plus élevée envisagée chez l'homme.

L'administration répétée à plus long terme de doses d'acide zolédronique voisines de la dose thérapeutique la plus élevée envisagée chez l'homme, a produit des effets toxiques sur d'autres organes, notamment l'appareil digestif, le foie, la rate, les poumons, et au niveau des sites d'injection IV.

Toxicité sur la reproduction

L'acide zolédronique est tératogène chez le rat par voie sous-cutanée à des doses $\geq 0,2$ mg/kg. Bien qu'aucun effet tératogène ou fœtotoxique n'ait été observé chez le lapin, une toxicité maternelle a été mise en évidence. Une dystocie a été observée chez le rat à la dose la plus faible testée (0,01 mg/kg de poids corporel).

Mutagenèse et potentiel cancérogène

L'acide zolédronique ne s'est pas révélé mutagène au cours des tests de mutagenèse, et les études de cancérogenèse n'ont pas mis en évidence de potentiel cancérogène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol

Citrate de sodium

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas entrer en contact avec des solutions contenant du calcium et ne doit pas être mélangé ou administré par voie intraveineuse avec un autre médicament par la même ligne de perfusion.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert : 3 ans.

Après première ouverture : la stabilité physico-chimique de la solution après dilution a été démontrée pendant 4 jours à 2°C-8°C et 25°C.

La stabilité physico-chimique de la solution après première ouverture a été démontrée pendant 96 heures à 2°C-8°C et 25°C pour les flacons en verre, les lignes et poches à perfusion en polyéthylène, chlorure de polyvinyle et polypropylène (préremplis d'une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml [0,9 %] ou de glucose à 5 % p/v).

Après première ouverture et dilution : d'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas excéder 24 h à une température comprise entre 2°C et 8°C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I incolore avec bouchon en caoutchouc halobutyle recouvert de fluoropolymère et capsule flip-off en aluminium.

Chaque flacon contient 100 ml de solution.

Acide zolédronique medac est présenté en boîtes contenant 1 flacon ou en emballages multiples de 4 boîtes contenant chacune 1 flacon. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Des informations supplémentaires sur la manipulation d'Acide zolédronique medac 4 mg/100 ml solution pour perfusion, incluant des instructions pour la préparation de doses réduites à l'aide du flacon de solution prête à l'emploi d'Acide zolédronique medac, sont présentées à la rubrique 4.2.

La préparation doit se faire dans des conditions aseptiques. À usage unique.

Ne pas utiliser une solution présentant des particules et une coloration anormale.

Il est rappelé aux professionnels de santé que toute solution d'Acide zolédronique medac non utilisée ne doit pas être jetée au tout-à-l'égout.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6
22880 Wedel
Allemagne

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/779/004

EU/1/12/779/005

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 03 août 2012.

Date du dernier renouvellement : 28 avril 2017.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer qu'une carte d'information des patients à propos de l'ostéonécrose de la mâchoire est mise en place.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE POUR 1 FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Acide zolédronique medac 4 mg/100 ml solution pour perfusion

acide zolédronique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 4 mg d'acide zolédronique (sous forme de monohydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, citrate de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion

1 flacon de 100 ml.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

À usage unique.

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Lire la notice pour la durée de conservation du médicament après première ouverture.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/779/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR (SANS LA BLUE BOX)

BOÎTE POUR 1 FLACON FAISANT PARTIE D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE CONTENANT 4 FLACONS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Acide zolédronique medac 4 mg/100 ml solution pour perfusion

acide zolédronique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 4 mg d'acide zolédronique (sous forme de monohydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, citrate de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion

1 flacon de 100 ml. Élément d'un emballage multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

À usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Lire la notice pour la durée de conservation du médicament après première ouverture.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/779/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Acide zolédronique medac 4 mg/100 ml solution pour perfusion

acide zolédronique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 4 mg d'acide zolédronique (sous forme de monohydrate).

Un ml de solution contient 0,04 mg d'acide zolédronique (sous forme de monohydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, citrate de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion

100 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

À usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/779/004
EU/1/12/779/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ÉTIQUETTE SUR LES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES CONTENANT 4 FLACONS FARDELÉS PAR UN FILM TRANSPARENT (AVEC LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Acide zolédronique medac 4 mg/100 ml solution pour perfusion

acide zolédronique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 4 mg d'acide zolédronique (sous forme de monohydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, citrate de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion

Emballage multiple : 4 x 1 flacon de 100 ml.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

À usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/779/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Acide zolédronique medac 4 mg/100 ml solution pour perfusion

acide zolédronique

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir Acide zolédronique medac car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Acide zolédronique medac et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Acide zolédronique medac
3. Comment utiliser Acide zolédronique medac
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Acide zolédronique medac
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Acide zolédronique medac et dans quels cas est-il utilisé

La substance active contenue dans Acide zolédronique medac est l'acide zolédronique qui appartient à un groupe de substances appelées bisphosphonates. L'acide zolédronique agit en se liant à l'os et en ralentissant le taux de renouvellement osseux. Il est utilisé :

- **pour prévenir les complications osseuses**, par exemple les fractures, chez les patients adultes présentant des métastases osseuses (extension du cancer du site principal à l'os),
- **pour diminuer le taux de calcium** dans le sang chez les patients adultes lorsque celui-ci est trop élevé en raison de la présence d'une tumeur. Les tumeurs peuvent accélérer le renouvellement osseux habituel de sorte que la quantité de calcium libéré par l'os est augmentée. Cette pathologie est appelée hypercalcémie induite par des tumeurs (TIH).

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Acide zolédronique medac

Suivez attentivement toutes les instructions qui vous sont données par votre médecin.

Votre médecin réalisera des analyses de sang avant le début du traitement par Acide zolédronique medac et contrôlera votre réponse au traitement à intervalles réguliers.

Vous ne devez pas recevoir Acide zolédronique medac :

- si vous êtes en cours d'allaitement.
- si vous êtes allergique à l'acide zolédronique, à un autre bisphosphonate (le groupe de substances auquel appartient Acide zolédronique medac) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de recevoir Acide zolédronique medac :

- si vous avez ou avez eu un problème **de reins**,
- si vous avez ou avez présenté **une douleur, un gonflement, un engourdissement** ou une sensation de lourdeur dans la mâchoire ou le déchaussement d'une dent. Votre médecin pourra recommander un examen bucco-dentaire avant le début du traitement par Acide zolédronique medac,
- si vous recevez actuellement **des soins dentaires** ou si une chirurgie dentaire est prévue ; informez votre dentiste que vous êtes traité(e) par Acide zolédronique medac et informez votre médecin de vos soins dentaires.

Pendant le traitement par Acide zolédronique medac, vous devez maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire (y compris vous brosser les dents régulièrement) et faire réaliser des examens bucco-dentaires réguliers.

Contactez immédiatement votre médecin ou votre dentiste si vous présentez des problèmes de dents ou de bouche tels que le déchaussement d'une dent, une douleur ou un gonflement, l'absence de cicatrisation de lésions ou un écoulement, car ces symptômes pourraient être des signes d'une affection appelée ostéonécrose de la mâchoire.

Les patients qui reçoivent une chimiothérapie et/ou une radiothérapie, qui prennent des corticoïdes, qui subissent une chirurgie bucco-dentaire, qui ne reçoivent pas de soins dentaires réguliers, qui présentent une affection gingivale, qui fument ou qui ont été traités antérieurement par un bisphosphonate (utilisé pour traiter ou prévenir les troubles osseux) peuvent avoir un risque plus élevé de développer une ostéonécrose de la mâchoire.

Une diminution du taux de calcium dans le sang (hypocalcémie), causant parfois des crampes musculaires, une sécheresse de la peau, des sensations de brûlure ont été rapportés chez des patients traités par l'acide zolédronique. Une irrégularité des battements cardiaques (arythmie cardiaque), des convulsions, des spasmes et des contractions (tétanie) ont été rapportés secondairement à une hypocalcémie sévère. Dans certains cas, l'hypocalcémie peut engager le pronostic vital. Si vous présentez un de ces signes, prévenez votre médecin immédiatement. Si vous avez une hypocalcémie, elle doit être corrigée avant de débiter le traitement par Acide zolédronique medac. Des suppléments appropriés en calcium et en vitamine D vous seront prescrits.

Patients âgés de 65 ans et plus

Acide zolédronique medac peut être administré chez les patients âgés de 65 ans et plus. Il n'existe aucun élément indiquant que des précautions supplémentaires soient nécessaires.

Enfants et adolescents

L'utilisation d'Acide zolédronique medac n'est pas recommandée chez les adolescents et les enfants de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Acide zolédronique medac

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Il est particulièrement important que votre médecin sache si vous prenez également :

- Des aminosides (une famille de médicaments utilisés pour traiter les infections sévères), la calcitonine (un type de médicament utilisé pour traiter l'ostéoporose post-ménopausique et l'hypercalcémie), les diurétiques de l'anse (un type de médicament utilisé pour traiter l'hypertension artérielle ou les œdèmes) ou d'autres médicaments faisant baisser le calcium, car l'association de ceux-ci avec les bisphosphonates peut entraîner une diminution trop importante du taux de calcium dans le sang,
- De la thalidomide (un médicament utilisé pour traiter un certain cancer du sang avec atteinte osseuse) ou tout autre médicament pouvant avoir des effets nocifs sur les reins,
- D'autres médicaments qui contiennent également de l'acide zolédronique et sont utilisés pour le traitement de l'ostéoporose et d'autres maladies osseuses non cancéreuses, ou tout autre

- bisphosphonate, car les effets combinés de ces médicaments pris avec Acide zolédronique medac sont inconnus,
- Des médicaments anti-angiogéniques (utilisés pour traiter les cancers), car une augmentation du risque d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) a été associée à l'administration concomitante de ces médicaments avec l'acide zolédronique.

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas recevoir Acide zolédronique medac si vous êtes enceinte. Informez votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être.

Vous ne devez pas recevoir Acide zolédronique medac si vous allaitez.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il a été observé de très rares cas de somnolence et d'endormissement avec l'acide zolédronique. La prudence est donc recommandée en cas de conduite de véhicules, d'utilisation de machines ou d'exécution d'autres tâches nécessitant une parfaite vigilance.

Acide zolédronique medac contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Acide zolédronique medac

- Acide zolédronique medac ne doit être administré que par des professionnels de santé expérimentés dans l'administration des bisphosphonates par voie intraveineuse c'est-à-dire dans une veine.
- Votre médecin vous recommandera de boire suffisamment d'eau avant chaque administration afin de prévenir une déshydratation.
- Suivez attentivement toutes les autres instructions données par votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Quelle dose d'Acide zolédronique medac est-elle administrée ?

- La dose unique habituelle administrée est de 4 mg.
- Si vous avez un problème rénal, votre médecin vous administrera une dose plus faible adaptée en fonction de la sévérité de votre problème rénal.

À quelle fréquence Acide zolédronique medac est-il administré ?

- Si vous êtes traité(e) pour la prévention des complications osseuses liées à des métastases osseuses, Acide zolédronique medac vous sera administré en perfusion toutes les 3 à 4 semaines.
- Si vous êtes traité(e) pour diminuer le taux de calcium dans votre sang, vous ne recevrez normalement qu'une seule perfusion d'Acide zolédronique medac.

Comment Acide zolédronique medac est-il administré ?

- Acide zolédronique medac est administré en perfusion intraveineuse (goutte-à-goutte) qui doit durer au moins 15 minutes et il doit être administré en solution intraveineuse seule par une ligne de perfusion séparée.

Les patients dont les taux de calcium ne sont pas trop élevés doivent également prendre chaque jour des suppléments de calcium et de vitamine D.

Si vous avez reçu plus d'Acide zolédronique medac que vous n'auriez dû

Si vous avez reçu des doses supérieures à celles recommandées, vous devez être surveillé(e) attentivement par votre médecin. En effet, vous pouvez développer des anomalies des électrolytes sériques (par exemple, des taux anormaux de calcium, phosphore et magnésium) et/ou des modifications du fonctionnement des reins, y compris une insuffisance rénale sévère. Si votre taux de calcium diminue trop, des perfusions de suppléments de calcium pourront être nécessaires.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les plus fréquents sont généralement légers et disparaîtront probablement après une courte période.

Prévenez votre médecin immédiatement en cas de survenue d'un des effets indésirables graves suivants :

Fréquent : peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10

- Insuffisance rénale sévère (qui sera généralement déterminée par votre médecin à l'aide d'analyses de sang spécifiques).
- Taux faible de calcium dans le sang.

Peu fréquent : peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100

- Douleur au niveau de la bouche, des dents et/ou de la mâchoire, gonflement ou absence de cicatrisation de lésions dans la bouche ou au niveau de la mâchoire, écoulement, engourdissement ou sensation de lourdeur dans la mâchoire, ou déchaussement d'une dent. Ces symptômes peuvent être les signes d'une atteinte de l'os de la mâchoire (ostéonécrose). Si vous présentez de tels symptômes pendant le traitement par Acide zolédronique medac ou après l'arrêt du traitement, prévenez immédiatement votre médecin et votre dentiste.
- Des irrégularités du rythme cardiaque (fibrillation auriculaire) ont été observées chez des patientes recevant l'acide zolédronique pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Il n'est pas clairement établi à ce jour si l'acide zolédronique est à l'origine de ces irrégularités du rythme cardiaque, mais si vous présentez ces symptômes après avoir reçu l'acide zolédronique, vous devez en informer votre médecin.
- Réaction allergique sévère : essoufflement, œdème (gonflement), essentiellement du visage et de la gorge.

Rare : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000

- Comme conséquence des valeurs basses de calcium : battements du cœur irréguliers (arythmie cardiaque ; secondaire à l'hypocalcémie).
- Un trouble de la fonction rénale appelé syndrome de Fanconi (qui sera généralement diagnostiqué par votre médecin à l'aide d'examens urinaires).

Très rare : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000

- Comme conséquence des valeurs basses de calcium : convulsions, engourdissements et tétanie (secondaires à l'hypocalcémie).
- Adressez-vous à votre médecin si vous présentez des douleurs de l'oreille, des écoulements de l'oreille et/ou une infection de l'oreille. Il pourrait s'agir de signes de lésion osseuse de l'oreille.
- L'ostéonécrose d'autres os que la mâchoire a été très rarement observée et affectait principalement la hanche ou la cuisse (fémur). Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez des symptômes tels que l'apparition ou l'aggravation de douleurs ou de raideurs lors d'un traitement par Acide zolédronique medac ou après l'arrêt du traitement.

Prévenez votre médecin dès que possible en cas de survenue d'un des effets indésirables suivants :

Très fréquent : peut affecter plus de 1 patient sur 10

- Taux faible de phosphates dans le sang.

Fréquent : peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10

- Maux de tête et syndrome pseudo-grippal se manifestant par une fièvre, une fatigue, une faiblesse, une somnolence, des frissons et des douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires. Dans la plupart des cas, aucun traitement spécifique n'est nécessaire et les symptômes disparaissent rapidement (en quelques heures ou jours).
- Réactions gastro-intestinales, telles que nausées et vomissements, et perte d'appétit.
- Conjonctivite.
- Taux faible de globules rouges (anémie).

Peu fréquent : peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100

- Réactions d'hypersensibilité.
- Tension artérielle basse (hypotension).
- Douleur dans la poitrine.
- Réactions cutanées (rougeurs et gonflement) au site d'injection, éruption cutanée, démangeaisons.
- Tension artérielle élevée (hypertension), essoufflement, sensations vertigineuses, troubles du sommeil, troubles du goût, tremblements, fourmillements ou engourdissements des mains ou des pieds, diarrhée, douleurs abdominales, bouche sèche.
- Faible taux de globules blancs et de plaquettes sanguines.
- Faible taux de magnésium et de potassium dans le sang. Votre médecin les contrôlera et prendra les mesures nécessaires.
- Prise de poids.
- Augmentation de la transpiration.
- Somnolence.
- Vision trouble, larmoiements, sensibilité des yeux à la lumière.
- Sensation de froid soudaine avec évanouissement, faiblesse ou collapsus.
- Difficultés respiratoires avec respiration sifflante ou toux.
- Urticaire.

Rare : peut affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000

- Rythme cardiaque lent.
- Confusion.
- Une fracture inhabituelle de l'os de la cuisse peut survenir rarement, en particulier chez les patients recevant un traitement au long cours de l'ostéoporose. Contactez votre médecin si vous ressentez une douleur, une faiblesse ou une gêne dans la cuisse, la hanche ou l'aîne, car cela peut être un signe précoce d'une possible fracture de l'os de la cuisse.
- Pneumopathie interstitielle (inflammation du tissu entourant les alvéoles des poumons).
- Symptômes ressemblant à la grippe avec arthrite et gonflement articulaire.
- Rougeur douloureuse et/ou gonflement de l'œil.

Très rare : peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10 000

- Évanouissement dû à une tension artérielle basse.
- Douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires sévères, parfois invalidantes.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Acide zolédronique medac

Votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère sait dans quelles conditions conserver correctement Acide zolédronique medac (voir rubrique 6).

Après première ouverture, Acide zolédronique medac solution pour perfusion doit de préférence être utilisé immédiatement. Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Acide zolédronique medac

- La substance active est l'acide zolédronique. Un flacon contient 4 mg d'acide zolédronique.
- Les autres composants sont : mannitol, citrate de sodium, eau pour préparations injectables.

Comment se présente Acide zolédronique medac et contenu de l'emballage extérieur

Acide zolédronique medac est présenté en solution pour perfusion dans un flacon de 100 ml en verre incolore (type I) avec bouchon en caoutchouc (halobutyle, recouvert de fluoropolymère) et capsule flip-off en aluminium. Chaque flacon contient 100 ml de solution.

Acide zolédronique medac est présenté en boîtes contenant 1 flacon ou emballages multiples de 4 boîtes contenant chacune 1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Allemagne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé

Comment préparer et administrer Acide zolédronique medac

- Acide zolédronique medac 4 mg/100 ml, solution pour perfusion, contient 4 mg d'acide zolédronique dans 100 ml de solution pour perfusion prête à l'emploi pour les patients ayant une fonction rénale normale.
- À usage unique. Toute solution non utilisée doit être éliminée. Seule une solution limpide, sans particules et sans coloration anormale doit être utilisée. La préparation de la perfusion doit s'effectuer dans des conditions aseptiques.

- D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement après ouverture. Dans le cas contraire, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas excéder 24 h à 2 °C-8 °C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées. La solution réfrigérée doit ensuite revenir à température ambiante avant l'administration.
- La solution contenant l'acide zolédronique ne doit pas être diluée ou mélangée avec d'autres solutions pour perfusion. Elle est administrée en perfusion intraveineuse unique de 15 minutes par une ligne de perfusion séparée. L'état d'hydratation des patients doit être évalué avant et après l'administration d'Acide zolédronique medac pour s'assurer qu'ils soient correctement hydratés.
- Acide zolédronique medac 4 mg/100 ml solution pour perfusion peut être utilisé immédiatement sans préparation supplémentaire chez les patients ayant une fonction rénale normale. Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, des doses réduites doivent être préparées selon les indications ci-dessous.

Pour la préparation des doses réduites pour les patients ayant une Cl_{cr} initiale ≤ 60 ml/min, se référer au Tableau 1 ci-dessous. Retirer du flacon le volume de solution d'Acide zolédronique medac indiqué et le remplacer par un volume équivalent de solution injectable de chlorure de sodium stérile à 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose à 5 % m/v.

Ne pas mélanger la solution d'Acide zolédronique medac avec des solutions contenant du calcium ou d'autres cations divalents, telles que la solution de Ringer lactate.

Tableau 1 : Préparation des doses réduites d'Acide zolédronique medac 4 mg/100 ml, solution pour perfusion

Clairance de la créatinine initiale (ml/min)	Retirer du flacon le volume suivant d'Acide zolédronique medac, solution pour perfusion (ml)	Le remplacer par le volume suivant de chlorure de sodium stérile à 9 mg/ml (0,9 %) ou de solution injectable de glucose à 5 % (ml)	Dose ajustée (mg d'acide zolédronique dans 100 ml)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

* Les doses ont été calculées en vue d'atteindre une valeur de l'ASC de 0,66 (mg•h/l) (pour une Cl_{cr} = 75 ml/min). L'objectif étant que, chez les patients présentant une insuffisance rénale, les doses réduites permettent d'obtenir la même ASC que celle observée chez des patients ayant une clairance à la créatinine de 75 ml/min.

- Les études réalisées avec des flacons en verre, et avec plusieurs types de poches et tubulures à perfusion en chlorure de polyvinyle, polyéthylène et polypropylène (préremplis avec une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose à 5 % m/v) n'ont montré aucune incompatibilité avec l'acide zolédronique.
- Aucune donnée n'étant disponible sur la compatibilité d'Acide zolédronique medac avec d'autres substances administrées par voie intraveineuse, Acide zolédronique medac ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou substances et doit toujours être administré par une ligne de perfusion séparée.

Comment conserver Acide zolédronique medac

- Tenir Acide zolédronique medac hors de la vue et de la portée des enfants.
- Ne pas utiliser Acide zolédronique medac après la date de péremption mentionnée sur le flacon et la boîte après EXP.
- La solution facile à préparer d'Acide zolédronique medac doit de préférence être utilisée immédiatement. Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, la conservation avant administration relève de la responsabilité de l'utilisateur et la solution doit être conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
- Le temps total entre la dilution, la conservation au réfrigérateur et la fin de l'administration ne doit pas excéder 96 heures.
- Ne pas congeler.