

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Acide zolédronique Actavis 4 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de 5 ml de solution à diluer contient 4 mg d'acide zolédronique (monohydraté).

Un ml de solution à diluer contient 0,8 mg d'acide zolédronique (monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile).

Solution à diluer pour perfusion transparente et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Acide zolédronique Actavis doit être uniquement prescrit et administré aux patients par des professionnels de santé qui ont l'expérience de l'administration des bisphosphonates par voie intraveineuse. Les patients traités par Acide zolédronique Actavis doivent recevoir la notice et la carte patient.

Posologie

Prévention des complications osseuses chez des patients atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse

Adulte et sujet âgé

La dose recommandée dans la prévention des complications osseuses chez des patients atteints de pathologie maligne à un stade 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 ayant 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 (TIH)

Adulte et sujet âgé

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

Insuffisance rénale

TIH :

Le traitement par Acide zolédronique Actavis des patients ayant une hypercalcémie induite par des tumeurs et présentant également une atteinte rénale sévère devra être envisagé uniquement après l'évaluation des risques et des bénéfices de ce traitement. Dans les études cliniques, les patients ayant une créatininémie > 400 µmol/l ou > 4,5 mg/dl ont été exclus. Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une hypercalcémie induite par des tumeurs avec une créatininémie < 400 µmol/l ou < 4,5 mg/dl (voir rubrique 4.4).

Prévention des complications osseuses chez des patients atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse :

A l'initiation du traitement par Acide zolédronique Actavis des patients avec un myelome multiple ou avec atteintes osseuses métastatiques secondaires à des tumeurs solides, la créatininémie et la clairance à la créatinine (CLcr) devront être évaluées. CLcr est calculée selon la formule de Cockcroft-Gault à partir de la créatininémie. Acide zolédronique Actavis n'est pas recommandé chez des patients présentant une atteinte rénale sévère avant l'initiation du traitement, atteinte rénale qui est définie par une CLcr < 30 ml/min pour cette population. Dans les études cliniques menées avec Acide zolédronique Actavis, les patients ayant une créatininémie > 265 µmol/l ou 3,0 mg/dl étaient exclus.

Chez les patients avec des métastases osseuses présentant une atteinte rénale légère à modérée avant l'initiation du traitement, atteinte rénale qui est définie par une CLcr de 30 - 60 ml/min, la dose recommandée d'Acide zolédronique Actavis est la suivante (voir rubrique 4.4).

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

* Les doses ont été calculées en vue d'atteindre une valeur de l'ASC de 0,66 (mg•h/l) (pour une CLcr = 75 ml/min). L'objectif étant que chez les patients avec atteinte rénale, les doses réduites d'Acide zolédronique Actavis permettent d'obtenir la même ASC que celle observée chez des patients avec une clairance à la créatinine de 75 ml/min.

Après l'initiation du traitement, la créatininémie devra être mesurée avant chaque administration d'Acide zolédronique Actavis et le traitement devra être suspendu si la fonction rénale s'est détériorée. Dans les études cliniques l'altération de la fonction rénale était définie comme suit :

- Une augmentation de 0,5 mg/dl ou 44 µmol/l chez les patients qui avaient une valeur de la créatinine de base normale (< 1,4 mg/dl ou < 124 µmol/l).
- Une augmentation de 1,0 mg/dl ou 88 µmol/l chez les patients qui avaient une valeur de la créatinine de base anormale (> 1,4 mg/dl ou > 124 µmol/l).

Dans les études cliniques, le traitement par Acide zolédronique Actavis était repris uniquement lorsque la valeur de la créatininémie était revenue à la valeur de base $\pm$ 10 % (voir rubrique 4.4). Le traitement par Acide zolédronique Actavis 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 Actavis 4 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion, ensuite dilué dans 100 ml (voir rubrique 6.6), doit être administré en une seule perfusion intraveineuse d'une durée d'au moins 15 minutes.

Chez les patients présentant une atteinte rénale légère à modérée, des doses réduites d'Acide zolédronique Actavis sont recommandées (voir rubrique « Posologie » ci-dessus et rubrique 4.4).

Instructions pour préparer les doses réduites d'Acide zolédronique Actavis

Prélever un volume approprié de la solution concentrée comme suit :

- 4,4 ml pour une dose de 3,5 mg
- 4,1 ml pour une dose de 3,3 mg
- 3,8 ml pour une dose de 3,0 mg

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6. La quantité prélevée de la solution concentrée doit ensuite être diluée dans 100 ml de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % m/v ou de solution de glucose à 5 % m/v. La dose doit être administrée en perfusion intraveineuse d'une durée d'au moins 15 minutes.

Acide zolédronique Actavis ne doit pas être mélangée avec des solutions contenant du calcium ou avec d'autres solutions pour perfusion contenant des cations divalents telle que la solution de Ringer lactate, et doit être administrée par voie de perfusion séparée en solution intraveineuse unique.

Les patients doivent être correctement hydratés avant et après l'administration d'Acide zolédronique Actavis.

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

Général

Les patients devront être évalués avant l'administration d'Acide zolédronique Actavis 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 avec attention après initiation du traitement par Acide zolédronique Actavis. En cas d'hypocalcémie, d'hypophosphatémie ou d'hypomagnésémie, un traitement de 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 produits contenant de l'acide zolédronique comme substance active sont utilisés dans le traitement de l'ostéoporose et le traitement de la maladie osseuse de Paget. Les patients traités par Acide zolédronique Actavis ne doivent pas être traités avec ces produits ni aucun autre bisphosphonate de manière concomitante, étant donné que les effets de ces associations ne sont pas connus.

Insuffisance rénale

Les patients ayant une TIH et présentant une altération de la fonction rénale devront être évalués de façon appropriée pour apprécier le rapport bénéfice/risque du traitement avec Acide zolédronique Actavis.

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

Acide zolédronique Actavis utilisé tel que mentionné dans les rubriques 4.1 et 4.2 a été associé à des cas d'insuffisance rénale. Les facteurs qui peuvent augmenter le risque d'une altération de la fonction rénale comprennent la déshydratation, l'insuffisance rénale préexistante, les cycles répétés d'Acide zolédronique Actavis et d'autres bisphosphonates, aussi bien que d'autres médicaments néphrotoxiques. Bien que le risque soit réduit en administrant sur 15 minutes la dose de 4 mg d'acide zolédronique, une altération de la fonction rénale peut cependant se produire. Une altération rénale, une progression de l'insuffisance rénale et le cas de dialyse ont été rapportés chez des patients après une dose initiale ou une seule dose de 4 mg d'acide zolédronique. Des augmentations de la créatininémie peuvent aussi s'observer, quoique moins fréquemment, chez quelques patients qui reçoivent Acide zolédronique Actavis en administration chronique aux doses recommandées pour la prévention des complications osseuses.

Les patients devront avoir un dosage de leur créatininémie avant chaque administration d'Acide zolédronique Actavis. En cas d'initiation de 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 Actavis devra être interrompu. Acide zolédronique Actavis devra être repris uniquement lorsque la créatininémie est revenue à la valeur de base $\pm 10\%$. Le traitement par Acide zolédronique Actavis 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 tolérance clinique chez des patients ayant avant traitement une atteinte 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 ayant une TIH et par une créatininémie $\geq 265\ \mu\text{mol/l}$ ou $\geq 3,0\ \text{mg/dl}$ chez des patients atteints de pathologie maligne avec atteinte osseuse) et compte tenu des données pharmacocinétiques encore limitées chez les patients ayant au départ une atteinte rénale sévère (clairance de la créatinine $< 30\ \text{ml/min}$), l'utilisation d'Acide zolédronique Actavis n'est pas recommandée chez des patients ayant une atteinte rénale sévère.

Insuffisance hépatique

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

Ostéonécrose

Ostéonécrose de la mâchoire

L'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) a été peu fréquemment rapportée dans les essais cliniques chez des patients recevant Acide zolédronique Actavis. 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).

Le début du traitement ou d'un nouveau cycle de traitement doit être retardé chez les patients atteints de lésions ouvertes, non cicatrisées, des tissus mous de la bouche, sauf en cas de situation d'urgence médicale. Un bilan bucco-dentaire accompagné de soins dentaires préventifs appropriés et d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque est recommandé avant le traitement par les bisphosphonates chez les patients présentant des facteurs de risque.

Les facteurs de risque suivants doivent être pris en compte lors de l'évaluation du risque individuel de développer une ostéonécrose de la mâchoire :

- Puissance du bisphosphonate (risque plus élevé pour les composés de grande puissance), voir d'administration (risque plus élevé par voie parentérale) et dose cumulée du bisphosphonate.
- Cancer, situations de comorbidité (telles que : anémie, coagulopathies, infection), tabagisme.
- Traitements concomitants: chimiothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse (voir rubrique 4.5), radiothérapie de la tête et du cou, corticothérapie.
- Antécédents d'affections dentaires, mauvaise hygiène buccale, maladie parodontale, interventions dentaires invasives (telles que des extractions dentaires) et prothèses dentaires mal ajustées.

Tous les patients doivent être encouragés à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire, à faire effectuer des contrôles dentaires réguliers et à signaler immédiatement tout symptôme buccal tel que la mobilité dentaire, des douleurs ou un gonflement, ou la non-cicatrisation des plaies ou un écoulement pendant le traitement par Acide zolédronique Actavis.

Pendant la durée du traitement, les interventions dentaires invasives doivent être effectuées uniquement après un examen attentif et à distance des administrations d'acide zolédronique. Pour les patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire au cours d'un traitement par bisphosphonates, une chirurgie dentaire peut aggraver cette atteinte. Pour les patients nécessitant une intervention dentaire, il n'y a pas de donnée disponible suggérant que l'arrêt du traitement par bisphosphonates diminuerait le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Une prise en charge des patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire doit être mise en place en étroite collaboration entre le médecin traitant et un dentiste ou chirurgien stomatologiste ayant l'expertise des ostéonécroses de la mâchoire. Une interruption temporaire du traitement par l'acide zolédronique doit être considérée jusqu'à résolution du problème et si possible jusqu'à l'atténuation des facteurs de risque qui y contribuent.

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 l'acide zolédronique.

Douleurs musculosquelettiques

Après mise sur le marché, des douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires sévères ou occasionnellement invalidantes ont été rapportées chez des patients qui ont pris de l'acide zolédronique comme indiqué dans les rubriques 4.1 et 4.2. Toutefois de tels cas n'ont 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 atypiques du fémur

Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patients traités au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur du dessous du petit trochanter jusqu'au dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans 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 la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire. Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. L'arrêt du traitement par bisphosphonates chez les patients chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée, doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour le patient.

Durant le traitement par bisphosphonates, les patients doivent être informés que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne doit être rapportée et tous les patients présentant de tels symptômes devront être examinés pour rechercher une fracture fémorale atypique.

Hypocalcémie

L'hypocalcémie a été rapportée chez des patients traités avec de l'acide zolédronique. Les arythmies

cardiaques et des effets indésirables neurologiques (y compris des convulsions, des hypoesthésies et tétanie) ont été signalés secondairement à des cas d'hypocalcémie sévère. Des cas d'hypocalcémie sévère nécessitant une hospitalisation ont été rapportés. Dans certains cas, l'hypocalcémie peut être mortelle (voir rubrique 4.8).

La prudence est conseillée lorsque l'acide zolédronique est administré avec des médicaments connus pour provoquer une hypocalcémie, car ils peuvent avoir un effet synergique résultant en une hypocalcémie sévère (voir rubrique 4.5). La calcémie doit être mesurée et une hypocalcémie doit être corrigée avant de commencer le traitement par de l'acide zolédronique. Les patients doivent être supplémentés en calcium et de vitamine D, de manière adéquate.

Excipient(s)

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, 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, utilisé comme indiqué dans les rubriques 4.1 et 4.2 a été administré de façon concomitante avec des agents anticancéreux classiques, 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 humaines (voir rubrique 5.2) mais aucune étude clinique d'interaction proprement dite n'a été menée.

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

La prudence est requise lorsqu'Acide zolédronique Actavis est administré avec d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques. Il faut aussi prêter attention à la survenue possible d'une hypomagnésémie pendant le traitement.

Chez les patients atteints de myélome multiple, le risque d'altération de la fonction rénale peut être augmenté lorsqu'Acide zolédronique Actavis est utilisé en association avec la thalidomide.

La prudence est recommandée lorsque l'acide zolédronique Actavis est administré avec des médicaments anti-angiogéniques, car une augmentation des cas d'ONM ont été observés chez des patients traités de façon concomitante avec ces médicaments ;

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes 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 avec l'acide zolédronique (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Acide zolédronique Actavis ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent être informées pour éviter de tomber enceinte.

Allaitement

Il n'est pas établi si l'acide zolédronique est excrété dans le lait maternel. Acide zolédronique Actavis est contre-indiqué chez la femme qui allaite (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Les potentiels effets délétères d'Acide zolédronique Actavis 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 liés à l'inhibition du métabolisme du calcium osseux par le produit, 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'homme.

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 et à utiliser des machines par conséquent, la prudence est requise avec l'utilisation d'Acide zolédronique Actavis et la conduite ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Il a généralement été rapporté une phase de réaction aiguë dans les trois jours suivants l'administration d'acide zolédronique, utilisé comme indiqué dans les rubriques 4.1 et 4.2, avec des symptômes incluant douleur osseuse, fièvre, fatigue, arthralgies, myalgies, frissons et arthrite avec gonflement subséquent des articulations; 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 approuvées sont les suivants :

Atteinte de la fonction rénale, ostéonécrose de la mâchoire, phase de réaction aiguë, hypocalcémie, fibrillation auriculaire, anaphylaxie, maladie pulmonaire interstitielle. La fréquence de chacun de ces risques identifiés est présentée dans le Tableau 1.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants, énumérés dans le Tableau 1, ont été collectés dans des études cliniques et les signalements d'effets indésirables après commercialisation, principalement après l'administration chronique du traitement par l'acide zolédronique 4 mg:

Tableau 1

Les effets indésirables sont classés par 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).

<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Fréquent	Anémie
Peu fréquent	Thrombopénie, leucopénie
Rare	Pancytopénie
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Peu fréquent	Réaction d'hypersensibilité
Rare	Œdème de Quincke (angioneurotique)
<i>Affections psychiatriques</i>	
Peu fréquent	Anxiété, troubles du sommeil
Rare	Confusion
<i>Affections du système nerveux</i>	
Fréquent	Céphalée
Peu fréquent	Etourdissements, paresthésie, dysgueusie, hypoesthésie, hyperesthésie, tremblements, somnolence
Très rare	Convulsions, hypoesthésie et crises de tétanie (secondaire à une hypocalcémie)
<i>Affections oculaires</i>	
Fréquent	Conjonctivite

	Peu fréquent Rare Très rare	Vision trouble, sclérite et inflammation orbitale Uvéite Episclérite
<i>Affections cardiaques</i>	Peu fréquent Rare	Hypertension, hypotension, fibrillation auriculaire, hypotension pouvant conduire à une syncope ou un collapsus circulatoire Bradycardie, arythmie cardiaque (secondaire à une hypocalcémie)
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Peu fréquent Rare	Dyspnée, toux, bronchoconstriction Maladie pulmonaire interstitielle
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Fréquent Peu fréquent	Nausées, vomissements, appétit réduit Diarrhée, constipation, douleurs abdominales, dyspepsie, stomatite, bouche sèche
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Peu fréquent	Prurit, éruptions cutanées (y compris éruptions érythémateuses et maculaires), transpiration accrue
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Fréquent Peu fréquent Très rare	Douleurs osseuses, myalgie, arthralgie, douleur généralisée Spasmes musculaires, ostéonécroses de la mâchoire* Ostéonécrose du conduit auditif externe (effets indésirables de la classe des bisphosphonates) et d'autres sites anatomiques y compris le fémur et la hanche
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	Fréquent Peu fréquent Rare	Atteintes rénales Insuffisance rénale aiguë, hématurie, protéinurie Syndrome de Fanconi acquis
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fréquent Peu fréquent Rare	Fièvre, syndrome pseudo-grippal (y compris fatigue, frissons, malaise et bouffée vasomotrice) Asthénie, œdème périphérique, réactions au site d'injection (y compris douleurs, irritation, tuméfaction, induration), douleur thoracique, prise de poids, choc anaphylactique, urticaire Arthrite et gonflement des articulations comme un symptôme de la réaction de phase aiguë
<i>Investigations</i>	Très fréquent Fréquent Peu fréquent Rare	Hypophosphatémie Augmentation de la créatinémie et de l'uricémie, hypocalcémie Hypomagnésémie, hypokaliémie Hyperkaliémie, hypernatrémie

Description des effets indésirables sélectionnés
Atteintes de la fonction rénale

Des altérations de la fonction rénale ont été signalées avec l'acide zolédronique, utilisé comme indiqué dans les rubriques 4.1 et 4.2. Dans une analyse poolée des données de tolérance provenant des études d'enregistrement réalisées chez les patients ayant des tumeurs malignes d'origine osseuse à un stade avancé traités pour la prévention des événements musculo-squelettiques, la fréquence des cas d'insuffisance rénale suspectés d'être en rapport avec l'acide zolédronique (effets indésirables) était la suivante : myélome multiple (3,2%), cancer de la prostate (3,1%), cancer du sein (4,3%), tumeurs du poumon et autres tumeurs solides (3,2%). Les facteurs pouvant accroître le risque de détérioration de la fonction rénale sont la déshydratation, les atteintes rénales préexistantes, la répétition des cycles d'acide zolédronique ou d'autres bisphosphonates, l'utilisation concomitante de médicaments néphrotoxiques et un temps de perfusion plus court que celui recommandé. L'altération de la fonction rénale, la progression d'une insuffisance rénale et la dialyse ont été rapportées chez des patients après la première dose ou une unique dose de 4 mg d'acide zolédronique (voir rubrique 4.4).

Ostéonécrose de la mâchoire

Des cas d'ostéonécroses (de la mâchoire) ont été rapportés, principalement chez des patients atteints d'un cancer et traités par des médicaments qui inhibent la résorption osseuse, tel que l'acide zolédronique (voir rubrique 4.4). Beaucoup de ces patients étaient également traités par chimiothérapie et corticostéroïdes 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 chirurgies dentaires.

Fibrillation auriculaire

Au cours d'une étude de 3 ans, randomisée et contrôlée en double aveugle, qui a évalué l'efficacité et la tolérance de 5 mg d'acide zolédronique administré une fois par an *versus* placebo dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique (OPM), l'incidence globale des fibrillations auriculaires a été de 2,5 % (96 sur 3 862) dans le bras acide zolédronique 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 et 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 avec l'acide zolédronique, y compris celles avec acide zolédronique 4 mg administré toutes les 3-4 semaines chez les patients traités en oncologie. Le mécanisme de l'augmentation de cette incidence des fibrillations auriculaires dans cette seule étude clinique n'est pas connu.

Réaction en phase aiguë

Cet effet indésirable consiste en une constellation de symptômes qui incluent fièvre, myalgies, céphalées, douleurs des extrémités, nausées, vomissements, diarrhée, arthralgies et arthrite avec gonflement subséquent des articulations. Le délai d'apparition de ces symptômes est ≤ 3 jours après perfusion d'acide zolédronique (utilisé comme indiqué dans les rubriques 4.1 et 4.2). L'ensemble de ces symptômes peut être présenté comme des symptômes « pseudo-grippaux » ou « post-dose ».

Fractures atypiques du fémur

Après la commercialisation, les effets indésirables suivant 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 identifié important avec l'acide zolédronique dans les indications approuvées. Sur la base de l'examen des deux études cliniques et des cas de post-commercialisation, il y a suffisamment de preuves pour soutenir une association entre le traitement acide zolédronique, l'événement rapporté de l'hypocalcémie et le développement secondaire d'une arythmie cardiaque. En outre, il existe des preuves d'une association entre une hypocalcémie et événements neurologiques secondaires rapportés dans ces cas, y compris, les convulsions, l'hypoesthésie et la 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 qui ont reçu des doses supérieures à celles recommandées (voir rubrique 4.2) doivent être surveillés attentivement étant donné qu'une altération de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale) et des anomalies des électrolytes sériques (incluant le calcium, le phosphore et le 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, bisphosphonate, code ATC : M05BA08

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

L'action sélective des bisphosphonates sur l'os découle de leur forte affinité pour l'os minéralisé mais le mécanisme moléculaire précis, menant à l'inhibition de l'activité ostéoclastique n'est pas encore élucidé. Dans les études à long terme menées chez l'animal, l'acide zolédronique inhibe la résorption osseuse sans effet défavorable 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 de la maladie métastatique osseuse. Les propriétés suivantes ont été démontrées dans des études précliniques :

- *In vivo* : inhibition de la résorption ostéoclastique osseuse qui altère le microenvironnement médullaire, 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 directe et pro-apoptotique sur les cellules tumorales, effet cytostatique synergique en association à d'autres médicaments anti-cancéreux, activité anti-adhésion/invasion cellulaire.

Résultats des études cliniques dans la prévention des complications osseuses chez des patients atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse :

La première étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo comparait 4 mg d'acide zolédronique au placebo dans la prévention des complications osseuses (Skeletal Related Events : SREs) chez des patients présentant un cancer de la prostate. L'acide zolédronique 4 mg a réduit significativement la proportion de patients présentant au moins une complication osseuse (SRE), a retardé le délai médian de survenue de la première complication osseuse de plus de 5 mois 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 SREs dans le groupe acide zolédronique 4 mg en comparaison avec le groupe placebo. Les patients ayant reçu 4 mg d'acide zolédronique ont rapporté moins d'augmentation de la douleur que ceux ayant reçu le placebo avec des différences significatives à 3, 9, 21 et 24 mois. Il y a eu moins de patients traités par l'acide zolédronique 4 mg qui ont souffert de fractures pathologiques. Les effets du traitement étaient moins prononcés chez les patients présentant des lésions blastiques. Les résultats d'efficacité sont rapportés dans le Tableau 2.

Dans une seconde étude comprenant des tumeurs solides autres que le cancer du sein ou le cancer de la prostate, l'acide zolédronique 4 mg a réduit significativement la proportion de patients avec au moins une SRE, a retardé le délai médian de survenue de la première complication osseuse de plus de 2 mois, 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 SREs dans le groupe acide zolédronique 4 mg en comparaison avec le placebo. Les résultats d'efficacité sont rapportés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Résultats d'efficacité (Patients atteints d'un cancer de la prostate et recevant une hormonothérapie)

	<u>Toute complication osseuse (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
Proportion de patients avec complications osseuses (%)	38	49	17	25	26	33
Valeur p	0,028		0,052		0,119	
Médiane de survenue de la 1 ^{ère} complication osseuse (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 p	0,005		0,023		0,060	
Réduction du risque de développer des complications osseuses (analyse des « événements multiples »)** (%)	36 %	-	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
Valeur p	0,002		S.O.		S.O.	

* Incluant les fractures vertébrales et non-vertébrales

** Prend en compte toutes les complications osseuses, aussi bien le nombre total que la durée entre chaque complication au cours de l'étude

NA = Non Atteint

S.O. = Sans Objet

Tableau 3 : Résultats d'efficacité (Patients atteints de tumeurs solides autres que cancers du sein ou de la prostate)

	<u>Toute complication osseuse (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
Proportion de patients avec complications osseuses (%)	39	48	16	22	29	34
Valeur p	0,039		0,064		0,173	
Médiane de survenue de la 1 ^{ère} complication osseuse (jours)	236	155	NA	NA	424	307

Valeur p	0,009		0,020		0,079	
Taux de morbidité osseuse	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Valeur p	0,012		0,066		0,099	
Réduction du risque de développer des complications osseuses (analyse des « événements multiples »)** (%)	30,7	-	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
Valeur p	0,003		S.O.		S.O.	

* Incluant les fractures vertébrales et non-vertébrales

** Prend en compte toutes les complications osseuses, aussi bien le nombre total que la durée entre chaque complication au cours de l'étude

NA = Non Atteint

S.O. = Sans Objet

Dans une troisième étude de phase III, randomisée, en double aveugle, l'acide zolédronique 4 mg a été comparé à 90 mg de pamidronate administrés toutes les 3 à 4 semaines chez des patients ayant un myélome multiple ou un cancer du sein avec au moins une complication osseuse. Les résultats ont démontré que l'acide zolédronique 4 mg avait une efficacité comparable à 90 mg de pamidronate dans la prévention des complications osseuses. 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 en comparaison avec ceux traités par le pamidronate. Les résultats d'efficacité sont rapportés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité (patients atteints de cancer du sein ou de myélome multiple)

	<u>Toute complication osseuse (TIH incluse)</u>		<u>Fractures*</u>		<u>Radiothérapie osseuse</u>	
	Acide zolédronique 4 mg	Pam 90 mg	Acide zolédronique 4 mg	Pam 90 mg	Acide zolédronique 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Proportion de patients avec complications osseuses (%)	48	52	37	39	19	24
Valeur p	0,198		0,653		0,037	
Médiane de survenue de la 1 ^{ère} complication osseuse (jours)	376	356	NA	714	NA	NA
Valeur p	0,151		0,672		0,026	
Taux de morbidité osseuse	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Valeur p	0,084		0,614		0,015	
Réduction du risque de développer des complications osseuses (analyse des « événements multiples »)** (%)	16	-	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
Valeur p	0,030		S.O.		S.O.	

* Incluant les fractures vertébrales et non-vertébrales

** Prend en compte toutes les complications osseuses, aussi bien le nombre total que la durée entre chaque complication au cours de l'étude

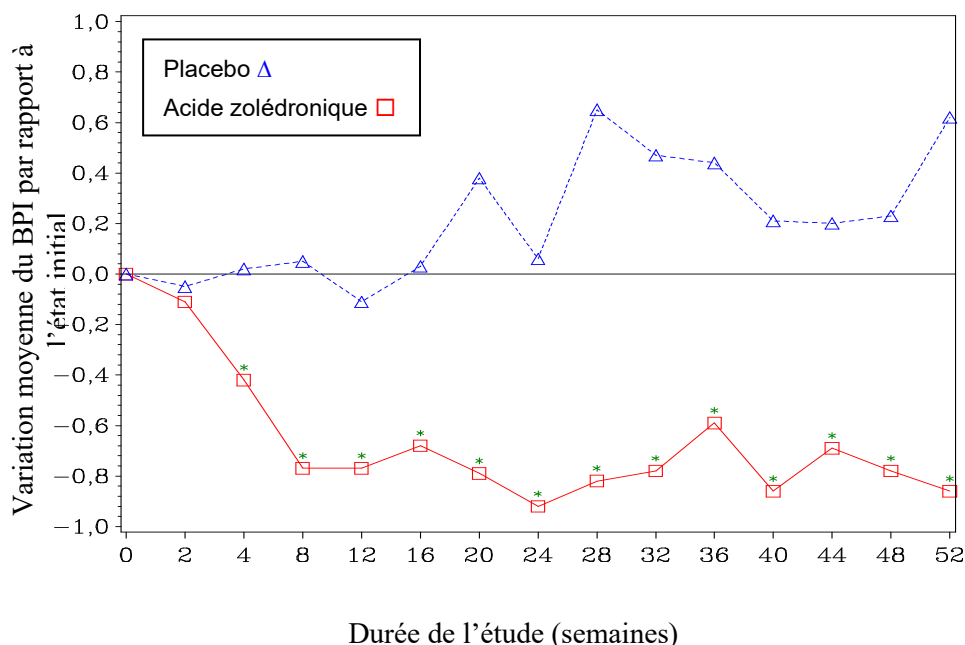
NA = Non Atteinte
S.O. = Sans Objet

L'acide zolédronique 4 mg a aussi été étudié dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, chez 228 patients avec métastases osseuses documentées provenant d'un cancer du sein, pour évaluer l'effet de l'acide zolédronique 4 mg sur l'incidence des complications osseuses (Skeletal Related Events : SREs) (déterminée comme le rapport du nombre total de SREs (excluant l'hypercalcémie et ajusté en fonction des fractures antérieures), sur le temps d'exposition au risque. Les patients recevaient 4 mg d'acide zolédronique ou du placebo toutes les 4 semaines pendant une année. La répartition des patients entre le groupe traité par l'acide zolédronique et le groupe placebo était homogène.

L'incidence des SREs (complication/année-patient) était de 0,628 pour l'acide zolédronique et 1,096 pour le placebo. La proportion de patients avec au moins une SRE (excluant l'hypercalcémie) était de 29,8 % dans le groupe traité par l'acide zolédronique *versus* 49,6 % pour le groupe placebo ($p=0,003$). Le temps médian d'apparition de la première SRE n'était pas encore atteint dans le groupe acide zolédronique à la fin de l'étude et était significativement prolongé par comparaison au placebo ($p=0,007$). Dans une analyse d'événements multiples, l'acide zolédronique 4 mg a réduit le risque de SREs de 41 % par comparaison au placebo (risque relatif = 0,59, $p=0,019$).

Dans le groupe acide zolédronique, une amélioration statistiquement significative du score de douleur (utilisation de la « Brief Pain Inventory » (BPI)) a été observée à 4 semaines et à tous les moments ultérieurs de l'étude, en comparaison au placebo (figure 1). Le score de douleur avec l'acide zolédronique était constamment inférieur à celui observé à l'état initial et il était accompagné d'une tendance à la réduction du score d'analgésie.

Figure 1 : Variations moyennes du score de douleur BPI par rapport à l'état 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 bucco-dentaire a été recommandé mais n'était pas obligatoire.

Parmi les 3491 patients évaluable, 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 %). Le taux était de 0,8 % à l'année 1 et de 2,0% à l'année 2. Le taux d'ONM confirmées à 3 ans était plus élevé chez les patients atteints d'un myélome (4,3 %) et plus faible 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 pour les autres cancers combinés.

Résultats des études cliniques dans le traitement des hypercalcémies induites par les tumeurs (TIH)

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

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

Tableau 5 : Pourcentage de patients ayant une réponse complète par jour dans les études TIH combinées :

	4 ^{ème} jour	7 ^{ème} jour	10 ^{ème} jour
Acide zolédronique 4 mg (n=86)	45,3 % ($p=0,104$)	82,6 % ($p=0,005$)*	88,4 % ($p=0,002$)*
Acide zolédronique 8 mg (n=90)	55,6 % ($p=0,021$)*	83,3 % ($p=0,010$)*	86,7 % ($p=0,015$)*
Pamidronate 90 mg (n=99)	33,3 %	63,6 %	69,7 %
*valeurs p comparées au pamidronate.			

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

Dans les études cliniques, 69 patients qui ont rechuté ou qui étaient réfractaires au traitement initial (acide zolédronique 4 mg, 8 mg ou pamidronate 90 mg) ont été traités une seconde fois avec 8 mg d'acide zolédronique. Le taux de réponse chez ces patients était environ de 52 %. Puisque ces patients ont été traités de nouveau uniquement par 8 mg d'acide zolédronique, il n'y a pas de données disponibles qui permettent de comparer avec la dose de 4 mg.

Dans les études cliniques réalisées chez des patients avec une hypercalcémie induite par des tumeurs (TIH), le profil global de sécurité dans les trois groupes de traitement (acide zolédronique 4 mg et 8 mg et pamidronate 90 mg) était similaire en nature et en sévérité.

Population pédiatrique

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

Les effets de l'acide zolédronique administré par voie intraveineuse chez l'enfant (âgé de 1 à 17 ans) atteint d'ostéogénèse imparfaite sévère (types I, III, et IV) ont été comparés avec le pamidronate

administré par voie intraveineuse dans une étude internationale, multicentrique, randomisée et en ouvert avec respectivement 74 et 76 patients dans chaque groupe de traitement. La durée du traitement était de 12 mois 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 recevaient 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 recevaient 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 une ou deux fois par an sur une période d'extension de 12 mois de traitement chez les enfants ayant reçu un an de traitement soit par l'acide zolédronique soit par le pamidronate dans l'étude principale.

L'objectif principal de l'étude était le pourcentage de changement de la Densité Minérale Osseuse (DMO) au col fémoral après 12 mois de traitement. Les effets estimés des traitements sur la DMO étaient similaires mais le design de l'essai n'était pas suffisamment robuste pour établir la non infériorité d'efficacité de l'acide zolédronique. En particulier, il n'était pas clairement démontré l'efficacité sur des fractures ou sur la douleur. Des fractures des os longs des extrémités inférieures ont été rapportées chez approximativement 24 % (fémur) et 14 % (tibia) des patients traités par l'acide zolédronique contre 12 % et 5 % des patients traités par le pamidronate atteints d'ostéogenèse imparfaite sévère, sans tenir compte du type de maladie et de la causalité mais l'incidence moyenne des fractures était comparable chez les patients traités par l'acide zolédronique et chez ceux traités par le pamidronate : 43 % (32/74) contre 41 % (31/76). L'interprétation du risque de fracture est compromise par le fait que les fractures sont des événements indésirables fréquents chez les patients atteints d'ostéogenèse imparfaite sévère, du fait de la maladie.

Le type d'effets indésirables observés dans cette population était généralement similaire avec ceux précédemment observés chez les adultes ayant un cancer des os avancé (voir rubrique 4.8). Les effets indésirables présentés dans le Tableau 6, sont classés par 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 6 : Effets indésirables observés chez l'enfant atteint d'ostéogenèse imparfaite sévère¹.

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

¹ Les effets indésirables apparaissant avec des fréquences $< 5\%$ ont été médicalement évalués et il a été montré que ces cas sont en accord avec le profil de sécurité d'emploi bien établi de l'acide zolédronique comme indiqué dans les rubriques 4.1 et 4.2 (voir rubrique 4.8).

Chez l'enfant atteint d'ostéogenèse imparfaite sévère, l'acide zolédronique semble être associé à des

risques plus prononcés de réaction aiguë, d'hypocalcémie ou de tachycardie inexpliquée, en comparaison 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 des patients atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Des perfusions uniques et multiples de 5 et 15 minutes de 2, 4, 8 et 16 mg d'acide zolédronique chez 64 patients ayant des métastases osseuses ont fourni les données pharmacocinétiques suivantes, qui sont dose-indépendantes.

Après le début de la perfusion d'acide zolédronique, les concentrations plasmatiques de l'acide zolédronique ont augmenté rapidement pour atteindre leurs pics à la fin de la perfusion et pour ensuite diminuer 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 basse, ne dépassant pas 0,1 % du pic avant la seconde perfusion d'acide zolédronique au jour 28.

L'acide zolédronique, administré par voie intraveineuse a une élimination 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 par 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 multiples tous les 28 jours. L'acide zolédronique n'est pas métabolisé et est excrété sous forme inchangée par voie rénale. Au-delà des 24 premières heures, 39 ± 16 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines, alors que la quantité restante est principalement liée au tissu osseux.

A 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 non affectée par le sexe, l'âge, la race et le poids corporel. L'augmentation de la durée de perfusion de 5 à 15 minutes a entraîné une réduction de 30 % de la concentration de l'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.

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

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, qui atteint une moyenne de 84 ± 29 ml/min (extrêmes : 22 et 143 ml/min) chez 64 patients atteints d'un cancer. L'analyse de la population a montré que pour 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 avec une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min).

Dans une étude in vitro, l'acide zolédronique a montré une faible affinité pour les composants cellulaires du sang humain, avec un ratio de concentration plasmatique de 0,59 dans une gamme de concentration de 30 ng/ml à 5000 ng/ml. La liaison aux protéines plasmatiques est faible, la fraction non liée allant de 60 % à 2 ng/ml à 77 % à 2 000 ng/ml d'acide zolédronique.

Populations particulières

Enfants

Les données limitées de pharmacocinétique chez l'enfant atteint d'ostéogénèse imparfaite sévère suggèrent que la pharmacocinétique de l'acide zolédronique chez l'enfant âgé de 3 à 17 ans est identique à celle de l'adulte à des taux similaires en mg/kg. L'âge, le poids, le sexe et la clairance de la créatinine semblent ne 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 était 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 allant jusqu'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 une fois tous les 2 à 3 jours par voie intraveineuse chez le chien sur une période allant jusqu'à 52 semaines a été également bien tolérée.

Le résultat le plus fréquent dans les études à doses répétées est une augmentation de la spongiose primaire dans les métaphyses des os longs chez les animaux en cours de croissance à presque toutes les doses, un résultat qui reflète l'activité pharmacologique du produit sur la résorption osseuse.

Les marges de sécurité relatives aux effets rénaux étaient étroites dans les études animales d'administration répétée par voie parentérale et à long terme, mais les taux cumulés sans effets indésirables observés (NOAEL) à dose unique (1,6 mg/kg) et à doses répétées 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 plus forte dose thérapeutique envisagée chez l'homme. L'administration répétée à plus long terme de doses d'acide zolédronique voisines de la plus forte dose thérapeutique envisageable chez l'homme, a produit des effets toxiques sur d'autres organes incluant le tractus gastro-intestinal, le foie, la rate, les poumons, et au niveau du site d'injection IV.

Toxicité sur la reproduction

L'acide zolédronique a présenté un effet tératogène chez le rat à des doses sous-cutanées $\geq 0,2$ 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 plus faible dose testée (0,01 mg/kg de poids corporel).

Mutagenicité et pouvoir carcinogène

L'acide zolédronique ne s'est pas révélé mutagène au cours des tests de mutagenicité, et les études de carcinogénicité n'ont pas mis en évidence de pouvoir carcinogène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol

Citrate de sodium

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Pour éviter les incompatibilités potentielles, Acide zolédronique Actavis 4 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion doit être diluée dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % m/v ou une solution de glucose à 5 % m/v.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec des solutions contenant du calcium ou avec d'autres solutions pour perfusion contenant des cations divalents telle que la solution de Ringer lactate et doit être administrée par voie de perfusion séparée en solution intraveineuse unique.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après dilution : la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C et à 25°C après dilution dans 100 ml de chlorure de sodium à 0,9 % m/v ou dans 100 ml de glucose à 5 % m/v. D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement après dilution. Dans le cas où elle ne serait pas utilisée immédiatement, la durée et les conditions de stockage avant utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 h entre 2°C et 8°C. La solution réfrigérée doit ensuite revenir à température ambiante avant l'administration.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation d'Acide zolédronique Actavis après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 ml de solution à diluer dans un flacon en plastique en polymère oléofinique incolore et transparent, muni d'un bouchon en caoutchouc butylique bromé recouvert de polymères fluorés et d'une bague en aluminium avec une capsule flip-off en plastique.

Tailles des conditionnements : 1, 4 ou 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant l'administration, les 5 ml de la solution concentrée ou le volume prélevé nécessaire de la solution concentrée doivent être dilués avec 100 ml de solution de perfusion exempte de calcium (solution de chlorure de sodium à 0,9 % m/v ou solution de glucose à 5 % m/v).

Des informations supplémentaires sur la manipulation d'Acide zolédronique Actavis incluant la préparation des réductions de doses sont fournies en rubrique 4.2.

La préparation doit se faire dans des conditions aseptiques. Réservé à un usage unique.

Seule une solution sans particule et sans coloration doit être utilisée.

Il est rappelé aux professionnels de santé que tout produit non utilisé ne doit pas être jeté 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

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islande

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

EU/1/12/759/001
EU/1/12/759/002
EU/1/12/759/003

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

Date de première autorisation : 20 avril 2012
Date du dernier renouvellement : 09 décembre 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

MM/AAAA

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 RESPONSABLE 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 RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Actavis Italy S.p.A
Via Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI)
Italie

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.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

Mesures additionnelles de réduction du risque

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'assurera qu'une carte patient concernant l'ostéonécrose de la mâchoire est mise en œuvre.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI CARTON POUR FLAcons****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Acide zolédronique Actavis 4 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion
acide zolédronique

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

Un flacon contient 4 mg d'acide zolédronique (monohydraté).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du mannitol, du citrate de sodium et de l'eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

1 flacon de 5 ml
4 flacons de 5 ml
10 flacons de 5 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Réservé à un usage unique.
Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse après dilution.

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

Durée de conservation après dilution : voir la notice.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islande

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

EU/1/12/759/001 1 flacon
EU/1/12/759/002 4 flacons
EU/1/12/759/003 10 flacons

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

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.>

<Sans objet.>

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

<PC {numéro}
SN {numéro}
NN {numéro}>

<Sans objet.>

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Acide zolédronique Actavis 4 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion
acide zolédronique
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

A diluer avant utilisation

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

4 mg/5 ml

6. AUTRE

[Actavis logo]

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Acide zolédronique Actavis 4 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion acide zolédronique

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament 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 Actavis et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Acide zolédronique Actavis
3. Comment Acide zolédronique Actavis est utilisé
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Acide zolédronique Actavis
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

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

- **Pour prévenir les complications osseuses**, ex. fractures, chez les patients adultes ayant des métastases osseuses (diffusion du cancer du site principal à l'os).
- **Pour diminuer le taux de calcium** dans le sang des patients adultes lorsque celui-ci est 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 les tumeurs.

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

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

Votre médecin pourra réaliser des tests sanguins avant le début du traitement par Acide zolédronique Actavis et pourra contrôler votre réponse au traitement à intervalles réguliers.

Vous ne devez jamais recevoir Acide zolédronique Actavis

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

Avertissements et précautions

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

- si vous avez ou avez eu un problème **aux reins**,
- si vous avez ou avez eu **une douleur, un gonflement, un engourdissement** ou une sensation de lourdeur dans la mâchoire ou une dent déchaussée. Votre médecin peut vous recommander un

examen dentaire avant de commencer le traitement par Acide zolédronique Actavis.

- si vous avez **des soins dentaires** en cours ou si vous allez subir une chirurgie dentaire, informez votre médecin que vous allez être traités par Acide zolédronique Actavis et informer votre médecin de vos soins dentaires.

Pendant votre traitement par Acide zolédronique Actavis, vous devez maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire (y compris un brossage régulier des dents) et suivre des examens dentaires réguliers.

Contactez immédiatement votre médecin et votre dentiste si vous rencontrez des problèmes au niveau de votre bouche ou de vos dents comme un déchaussement des dents, des douleurs ou un gonflement, ou une non-cicatrisation des plaies ou un écoulement, car ceux-ci pourraient être les signes d'un trouble appelé ostéonécrose de la mâchoire.

Les patients sous chimiothérapie et/ou radiothérapie, qui prennent des corticoïdes, qui suivent une chirurgie dentaire, qui ne reçoivent pas de soins dentaires réguliers, qui ont une maladie des gencives, qui sont fumeurs ou qui ont déjà été traités avec un bisphosphonate (utilisé pour traiter ou prévenir des troubles osseux) peuvent présenter un risque plus élevé de développer une ostéonécrose de la mâchoire.

Réduction du niveau de calcium dans le sang (hypocalcémie), ce qui conduit parfois à des crampes musculaires, la peau sèche, des sensations de brûlure, a été rapporté chez des patients traités avec de l'acide zolédronique. Un rythme cardiaque irrégulier (arythmie cardiaque), des convulsions, des spasmes et contractions musculaires (tétanie) ont été signalés comme secondaires à une hypocalcémie sévère. Dans certains cas, l'hypocalcémie peut être mortelle.

Si l'une de ces situations s'applique à vous, parlez-en immédiatement à votre médecin. Si vous avez une hypocalcémie préexistante, elle doit être corrigée avant d'initier la première dose d'acide zolédronique Actavis. Vous recevrez des suppléments de calcium et de vitamine D adéquats.

Patients âgés de 65 ans et plus

Acide zolédronique Actavis peut être administré à des sujets 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 Actavis n'est pas recommandé chez les adolescents et les enfants de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Acide zolédronique Actavis

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), de la calcitonine (catégorie de médicament utilisée pour traiter l'ostéoporose post-ménopausique et l'hypercalcémie), des diurétiques de l'anse (catégorie de médicament pour traiter l'hypertension ou les œdèmes) ou autres médicaments hypocalcémians puisque la combinaison 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 type de cancer du sang avec atteintes osseuses) ou tous autres médicaments pouvant endommager vos reins.
- Aclasta (un médicament qui contient aussi de l'acide zolédronique et est utilisé pour le traitement de l'ostéoporose et d'autres maladies osseuses non cancéreuses), ou tout autre bisphosphonate, étant donné que les effets de ces associations sont inconnus.
- Médicaments anti-angiogéniques (utilisés pour traiter des cancers), car une augmentation des cas d'ostéonécroses de la mâchoire (ONM) ont été associés à l'administration concomitante de ces médicaments avec l'acide zolédronique.

Grossesse et allaitement

Vous ne devriez pas recevoir Acide zolédronique Actavis si vous êtes enceinte. Informez votre

médecin si vous êtes ou pensez être enceinte.

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

Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament si vous êtes enceinte ou que vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il a été observé de très rares cas de somnolence et d'endormissement avec Acide zolédronique Actavis. La prudence est recommandée en cas de conduite de véhicules, d'utilisation de machines ou en cas d'exécution d'autres tâches qui nécessiterait toute votre attention.

Acide zolédronique Actavis contient du sodium

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

3. Comment Acide zolédronique Actavis est utilisé

- Acide zolédronique Actavis doit être administré uniquement par des professionnels de santé expérimentés dans l'administration des bisphosphonates par voie intraveineuses, 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 qui vous ont été données par votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.

Quelle quantité d'Acide zolédronique Actavis est 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.

Combien de fois Acide zolédronique Actavis est-il administré?

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

Comment Acide zolédronique Actavis est-il administré ?

- Acide zolédronique Actavis est administré en perfusion intraveineuse lente qui doit durer au moins 15 minutes et doit être administrée par voie de perfusion séparée en solution intraveineuse unique.

Les patients pour lesquels les taux de calcium ne sont pas trop élevés recevront quotidiennement un apport supplémentaire de calcium et de vitamine D.

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

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

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 modérés et disparaîtront probablement après une courte période.

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

Fréquent (jusqu'à 1 patient sur 10) :

- Insuffisance rénale sévère (qui sera généralement déterminée par votre médecin à l'aide d'examens sanguins).
- Faible taux de calcium dans le sang.

Peu fréquent (jusqu'à 1 patient sur 100) :

- Douleur au niveau de la bouche, des dents et/ou de la mâchoire, gonflement ou plaies non cicatrisées au niveau de la bouche ou de la mâchoire, écoulement, engourdissement ou sensation de lourdeur de la mâchoire, ou si une dent devient mobile. Ces symptômes pourraient être les signes de dégâts osseux de la mâchoire (ostéonécrose). Prévenez votre médecin et votre dentiste immédiatement si vous présentez de tels symptômes au cours du traitement par Acide zolédronique Actavis ou après l'arrêt du traitement.
- Des irrégularités du rythme cardiaque (fibrillation auriculaire) ont été observées chez des patientes recevant de l'acide zolédronique pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Il n'est pas clairement établi à ce jour que l'acide zolédronique soit à l'origine de ces irrégularités du rythme cardiaque mais si ces symptômes apparaissent après que vous ayez reçu de l'acide zolédronique vous devez en faire part à votre médecin.
- Réaction allergique sévère : essoufflement, gonflement principalement du visage et de la gorge.

Rare (jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

- En conséquence de faibles valeurs de calcium: rythme cardiaque irrégulier (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 (jusqu'à 1 patient sur 10 000) :

- En conséquence de faibles valeurs de calcium: des convulsions, des engourdissements et des crises de tétanie (secondaire à une hypocalcémie).
- Consultez 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. 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 Actavis ou après l'arrêt du traitement.

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

Très fréquent (plus de 1 patient sur 10) :

- Taux faible de phosphates dans le sang.

Fréquent (jusqu'à 1 patient sur 10) :

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

Peu fréquent (jusqu'à 1 patient sur 100) :

- Réactions d'hypersensibilité.
- Pression artérielle basse.
- Douleur dans la poitrine.
- Réactions cutanées (rougeurs ou gonflements) au site d'injection, rash, démangeaisons.
- Hypertension artérielle, essoufflements, sensations vertigineuses, anxiété, troubles du sommeil, troubles du goût, tremblements, fourmillements ou engourdissements des mains ou des pieds, diarrhées, constipation, douleur abdominale, bouche sèche.
- Diminution du nombre de globules blancs et des plaquettes sanguines.
- Faible taux de magnésium et de potassium dans le sang. Votre médecin les contrôlera et prendra les mesures nécessaires.
- Prise de poids
- Transpiration accrue
- Somnolence.
- Vision floue
- Tiraillement de l'œil, sensibilité à la lumière.
- Sensation de froid soudaine avec évanouissement, faiblesse et collapsus.
- Difficultés à respirer avec râle et toux.
- Urticaire.

Rare (jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

- Rythme cardiaque lent.
- Confusion.
- Une fracture inhabituelle de l'os de la cuisse peut survenir rarement, particulièrement chez les patients traités au long cours pour ostéoporose. Contactez votre médecin si vous ressentez une douleur, une faiblesse ou un inconfort au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne car cela peut être un signe précoce d'une possible fracture de l'os de la cuisse.
- Maladie pulmonaire interstitielle (inflammation du tissu entourant les alvéoles des poumons (petits sacs remplis d'air))
- Syndrome pseudo-grippal incluant arthrite et gonflement des articulations
- Rougeur douloureuse et/ou gonflement de l'œil.

Très rare (jusqu'à 1 patient sur 10 000) :

- Évanouissement dû à une pression 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 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 Actavis

Votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière savent dans quelles conditions conserver correctement Acide zolédronique Actavis.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Acide zolédronique Actavis:

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

injectables.

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

Acide zolédronique Actavis est fourni en solution à diluer pour perfusion transparente et incolore (solution à diluer stérile) dans 1 flacon en plastique. Chaque flacon contient 5 ml de solution.

Acide zolédronique Actavis est présenté dans des boîtes contenant 1, 4 ou 10 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islande

Fabricant

Actavis Italy S.p.A.
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (MI)
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois 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 Actavis

- Pour préparer une solution pour perfusion contenant 4 mg d'Acide zolédronique Actavis, diluer la solution d'Acide zolédronique Actavis (5 ml) dans 100 ml d'une solution pour perfusion dépourvue de calcium ou d'autres cations divalents. Si une dose plus faible d'Acide zolédronique Actavis est nécessaire, prélever d'abord le volume approprié comme indiqué ci-dessous puis diluer-le dans 100 ml de solution pour perfusion. Pour éviter des incompatibilités potentielles, la solution pour perfusion utilisée pour la dilution doit être soit du chlorure de sodium à 0,9 % m/v soit une solution de glucose à 5 % m/v.

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

Instructions pour préparer les doses réduites d'Acide zolédronique Actavis :
Prélever un volume approprié de la solution concentrée comme suit :

- 4,4 ml pour une dose de 3,5 mg
- 4,1 ml pour une dose de 3,3 mg
- 3,8 ml pour une dose de 3,0 mg

- Réservé à un usage unique. Toute solution non utilisée doit être éliminée. Seule une solution limpide, sans particule et sans coloration doit être utilisée. La préparation de la perfusion doit s'effectuer dans des conditions aseptiques.

- Durée de conservation après dilution : la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C et à 25°C après dilution dans 100 ml d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % m/v ou dans 100 ml de glucose à 5 % m/v. D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement après dilution. Dans le cas où elle ne serait pas utilisée immédiatement, la durée et les conditions de stockage avant utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 h entre 2°C et 8°C. La solution réfrigérée doit ensuite revenir à température ambiante avant l'administration.

- La solution contenant l'acide zolédronique est administrée en une seule perfusion intraveineuse de 15 minutes à travers une ligne de perfusion séparée. L'état d'hydratation des patients doit être évalué avant et après l'administration d'Acide zolédronique Actavis pour s'assurer qu'ils soient convenablement hydratés.

- Puisque aucune donnée n'est disponible sur la compatibilité d'Acide zolédronique Actavis avec d'autres substances administrées par voie intraveineuse, Acide zolédronique Actavis ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou substances et doit toujours être donné à travers une ligne de perfusion séparée.

Comment conserver Acide zolédronique Actavis

- Tenir Acide zolédronique Actavis hors de la vue et de la portée des enfants.
- Ne pas utiliser Acide zolédronique Actavis après la date de péremption indiquée sur le flacon et l'emballage après EXP.
- Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
- Pour les conditions de conservation d'Acide zolédronique Actavis après dilution, voir ci-dessus « Durée de conservation après dilution ».