

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Acide zolédronique Hospira 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 limpide et incolore

## 4. DONNÉES 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 chez des patients adultes.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

L'acide zolédronique 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 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*

#### *Adultes et personnes âgées*

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 considérer le 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'albumine  $\geq 12,0$  mg/dl ou  $3,0$  mmol/l) est une dose unique de  $4$  mg d'acide zolédronique.

### *Insuffisance rénale*

#### *Hypercalcémie induite par des tumeurs*

Le traitement par l'acide zolédronique 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  $> 400$   $\mu\text{mol/l}$  ou  $> 4,5$  mg/dl ont été exclus. Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une hypercalcémie induite par des tumeurs 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 de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse*

A l'initiation du traitement par l'acide zolédronique des patients avec un myélome multiple ou avec atteintes osseuses métastatiques secondaires à des tumeurs solides, la créatininémie et la clairance de la créatinine (CLCr) devront être évaluées. La CLCr est calculée selon la formule de Cockcroft-Gault à partir de la créatininémie. L'acide zolédronique 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 l'acide zolédronique, les patients ayant une créatininémie  $> 265$   $\mu\text{mol/l}$  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  $30$  à  $60$  ml/min pour cette population, la dose recommandée d'acide zolédronique est la suivante (voir aussi rubrique 4.4).

<b>Clairance de la créatinine initiale (ml/min)</b>	<b>Dose recommandée d'acide zolédronique*</b>
$> 60$	$4,0$ 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 x h/l) (pour une CLCr =  $75$  ml/min). L'objectif étant que chez les patients avec atteinte rénale, les doses réduites permettent d'obtenir la même ASC que celle observée chez des patients avec une clairance de la créatinine de  $75$  ml/min.

Après l'initiation du traitement, la créatininémie devra être mesurée avant chaque administration d'acide zolédronique 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  $44$   $\mu\text{mol/l}$  chez les patients qui avaient une valeur de la créatinine de base normale ( $< 1,4$  mg/dl ou  $< 124$   $\mu\text{mol/l}$ ).
- Une augmentation de  $1,0$  mg/dl ou  $88$   $\mu\text{mol/l}$  chez les patients qui avaient une valeur de la créatinine de base anormale ( $> 1,4$  mg/dl ou  $> 124$   $\mu\text{mol/l}$ ).

Dans les études cliniques, le traitement par l'acide zolédronique 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 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 formulée.

## Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Acide zolédronique Hospira solution à diluer pour perfusion, 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 sont recommandées (voir rubrique « Posologie » ci-dessus et rubrique 4.4).

## Instructions pour préparer les doses réduites d'Acide zolédronique Hospira

Prélever un volume approprié de la solution à diluer, 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 à diluer doit ensuite être diluée dans 100 ml de solution injectable stérile de chlorure de sodium à 0,9 % m/v (voir rubrique 4.4) 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 Hospira 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 administré par voie de perfusion séparée en solution intraveineuse unique.

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

## **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité au principe actif, 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 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 l'acide zolédronique. 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 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 Hospira ne doivent pas être traités avec de tels produits ni par aucun autre bisphosphonate de manière concomitante, étant donné que les effets de ces associations ne sont pas connus.

### Insuffisance rénale

Les patients ayant une hypercalcémie induite par des tumeurs et présentant une altération de la fonction rénale devront être évalués de façon appropriée pour apprécier le rapport bénéfice/risque du traitement avec l'acide zolédronique.

La décision de traiter les patients ayant des métastases osseuses afin de prévenir les complications osseuses devra considérer le fait que le délai d'action du traitement est de 2 à 3 mois.

L'acide zolédronique a été associé à des cas de dysfonctionnements rénaux. Les facteurs qui peuvent augmenter le risque d'une altération de la fonction rénale comprennent la déshydratation, l'insuffisance rénale préexistante, les cycles multiples d'acide zolédronique 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 une mise sous dialyse ont été rapportées 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 de l'acide zolédronique 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. 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, l'acide zolédronique devra être interrompu. L'acide zolédronique devra être repris uniquement lorsque la créatininémie est revenue à la valeur de base  $\pm$  10%. Le traitement par l'acide zolédronique 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  $\mu$ mol/l ou  $\geq$  4,5 mg/dl chez des patients ayant une hypercalcémie induite par des tumeurs et  $\geq$  265  $\mu$ mol/l ou  $\geq$  3,0 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 ml/min), l'utilisation de l'acide zolédronique 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 de 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).

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 considérés lors de l'évaluation du risque de développement d'une ostéonécrose de la mâchoire :

- L'efficacité du bisphosphonate (risque plus élevé avec les composés les plus efficaces), la voie d'administration (risque plus élevé par voie parentérale) et l'accumulation des doses 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, corticostéroïdes.
- Antécédents de troubles dentaires, mauvaise hygiène buccale, maladie parodontale, soins dentaires invasifs (tels 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. 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 patients adultes atteints de cancer et traités avec l'Acide zolédronique Hospira.

#### Douleurs musculo-squelettiques

Après mise sur le marché, des douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires sévères et occasionnellement invalidantes ont été rapportées chez des patients traités par acide zolédronique. 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 également été 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

Une hypocalcémie a été rapportée chez des patients traités par acide zolédronique. Des arythmies cardiaques et des effets indésirables neurologiques (y compris convulsions, hypoesthésie et tétanie) ont été rapportés à la suite de cas d'hypocalcémie sévère. Des cas d'hypocalcémie sévère nécessitant une hospitalisation ont été rapportés. Dans certains cas, cette hypocalcémie a engagé 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.

### Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose. Les patients suivant un régime hyposodé peuvent être informés que ce médicament est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament peut être dilué avec des solutions contenant du sodium (voir rubrique 4.2) et ceci doit être pris en compte par rapport à la quantité totale de sodium provenant de toutes les sources qui seront administrées au patient.

## **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 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, 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 lorsque l'acide zolédronique 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 lorsque l'acide zolédronique est utilisé en association avec la thalidomide.

Il est conseillé d'être prudent en cas d'administration d'Acide zolédronique Hospira et de médicaments anti-angiogéniques car une augmentation de l'incidence de l'ostéonécrose de la mâchoire 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 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 avec l'acide zolédronique (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'être humain 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

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

##### Fertilité

Les potentiels effets indésirables de l'acide zolédronique sur la fécondité 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'exclure un effet définitif 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, la prudence est requise avec l'utilisation de l'acide zolédronique et la conduite ou l'utilisation de machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Il a généralement été rapporté une réaction de phase aiguë dans les trois jours suivant l'administration d'acide zolédronique avec des symptômes incluant douleur osseuse, fièvre, fatigue, arthralgies, myalgies, frissons et arthrite avec gonflement articulaire consécutif ; 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, réaction de phase aiguë, hypocalcémie, fibrillation auriculaire, anaphylaxie, pneumopathie interstitielle. La fréquence de chacun de ces risques identifiés est présentée dans le Tableau 1.

## Tableau des effets indésirables

Les réactions indésirables suivantes, énumérées dans le Tableau 1, ont été collectées à partir des études cliniques et des signalements d'effets indésirables après commercialisation, principalement après l'administration chronique du traitement par l'acide zolédronique 4 mg :

**Tableau 1**

Les réactions indésirables sont classées 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><b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b></i>		
	Fréquent	Anémie
	Peu fréquent	Thrombopénie, leucopénie
	Rare	Pancytopénie
<i><b>Affections du système immunitaire</b></i>		
	Peu fréquent	Réaction d'hypersensibilité
	Rare	Œdème de Quincke (angioneurotique)
<i><b>Affections psychiatriques</b></i>		
	Peu fréquent	Anxiété, troubles du sommeil
	Rare	Confusion
<i><b>Affections du système nerveux</b></i>		
	Fréquent	Céphalée
	Peu fréquent	Étourdissements, paresthésie, dysgueusie, hypoesthésie, hyperesthésie, tremblements, somnolence
	Très rare	Convulsions, hypoesthésie et tétanie (à la suite d'une hypocalcémie)
<i><b>Affections oculaires</b></i>		
	Fréquent	Conjonctivite
	Peu fréquent	Vision trouble, sclérite et inflammation orbitale
	Rare	Uvéite
	Très rare	Episclérite
<i><b>Affections cardiaques</b></i>		
	Peu fréquent	Hypertension, hypotension, fibrillation auriculaire, hypotension pouvant conduire à une syncope ou un collapsus circulatoire
	Rare	Bradycardie, arythmies cardiaques (à la suite d'une hypocalcémie)
<i><b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b></i>		
	Peu fréquent	Dyspnée, toux, bronchoconstriction
	Rare	Maladie interstitielle pulmonaire
<i><b>Affections gastro-intestinales</b></i>		

	Fréquent	Nausées, vomissements, diminution de l'appétit
	Peu fréquent	Diarrhée, constipation, douleurs abdominales, dyspepsie, stomatite, bouche sèche
<b><i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i></b>		
	Peu fréquent	Prurit, éruptions cutanées (y compris éruptions érythémateuses et maculaires), transpiration accrue
<b><i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i></b>		
	Fréquent	Douleurs osseuses, myalgie, arthralgie, douleur généralisée
	Peu fréquent	Spasmes musculaires, ostéonécrose de la mâchoire
	Très rare	Ostéonécrose du conduit auditif externe (effets indésirables de la classe des bisphosphonate) et d'autres sites anatomiques incluant le fémur et la hanche
<b><i>Affections du rein et des voies urinaires</i></b>		
	Fréquent	Atteintes rénales
	Peu fréquent	Insuffisance rénale aiguë, hématurie, protéinurie
	Rare	Syndrome de Fanconi acquis
<b><i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i></b>		
	Fréquent	Fièvre, syndrome pseudo-grippal (y compris fatigue, frissons, malaise et bouffée vasomotrice)
	Peu fréquent	Asthénie, œdème périphérique, réactions au site d'injection (y compris douleurs, irritation, tuméfaction, induration), douleur thoracique, prise de poids, réaction/choc anaphylactique, urticaire
	Rare	Symptômes de la réaction de phase aiguë : arthrite et gonflement articulaire
<b><i>Investigations</i></b>		
	Très fréquent	Hypophosphatémie
	Fréquent	Augmentation de la créatinémie et de l'uricémie, hypocalcémie
	Peu fréquent	Hypomagnésémie, hypokaliémie
	Rare	Hyperkaliémie, hypernatrémie

### Description des réactions indésirables sélectionnées

#### *Atteintes de la fonction rénale*

Des altérations de la fonction rénale ont été signalées sous acide zolédronique. Dans une analyse poolée des données de tolérance provenant des études 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 ou 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 dose unique 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 ou 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 l'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 de phase aiguë*

Cet effet indésirable consiste en une constellation de symptômes qui incluent fièvre, myalgies, céphalées, douleurs aux extrémités, nausées, vomissements, diarrhée, arthralgies et arthrite avec gonflement articulaire consécutif. Le délai d'apparition de ces symptômes est  $\leq$  3 jours après perfusion d'acide zolédronique. 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 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 de l'acide zolédronique dans ses indications validées. D'après une revue des études cliniques mais aussi des cas survenus après la commercialisation, il existe des preuves suffisantes d'un lien entre un traitement par acide zolédronique, la survenue rapportée d'une hypocalcémie et le développement secondaire d'arythmies cardiaques. De plus, il existe des preuves d'un lien entre une 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 de l'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, bisphosphonates, 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 anticancéreux, 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 des effets 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 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 3.

**Tableau 2 : Résultats d'efficacité (patients présentant 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 <sup>ère</sup> 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 souffrir d'événements multiples** (%)	36	-	NApp	NApp	NApp	NApp
Valeur p	0,002		NApp		NApp	

\* 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

NApp = Non Applicable

**Tableau 3 : Résultats d'efficacité (patients présentant des tumeurs solides autres que cancer du sein ou cancer 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	39	48	16	22	29	34

	<u>Toute complication osseuse (TIH incluse)</u>		<u>Fractures*</u>		<u>Radiothérapie osseuse</u>	
complications osseuses (%)						
Valeur p	0,039		0,064		0,173	
Médiane de survenue de la 1 <sup>ère</sup> 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 souffrir d'événements multiples** (%) (%)	30,7	-	NApp	NApp	NApp	NApp
Valeur p	0,003		NApp		NApp	

\* 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

NApp = Non Applicable

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 présentant un cancer du sein ou un 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	48	52	37	39	19	24

	<u>Toute complication osseuse (TIH incluse)</u>		<u>Fractures*</u>		<u>Radiothérapie osseuse</u>	
osseuses (%)						
Valeur p	0,198		0,653		0,037	
Médiane de survenue de la 1 <sup>ère</sup> 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 souffrir d'événements multiples** (%)	16	-	NApp	NApp	NApp	NApp
Valeur p	0,030		NApp		NApp	

\* 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

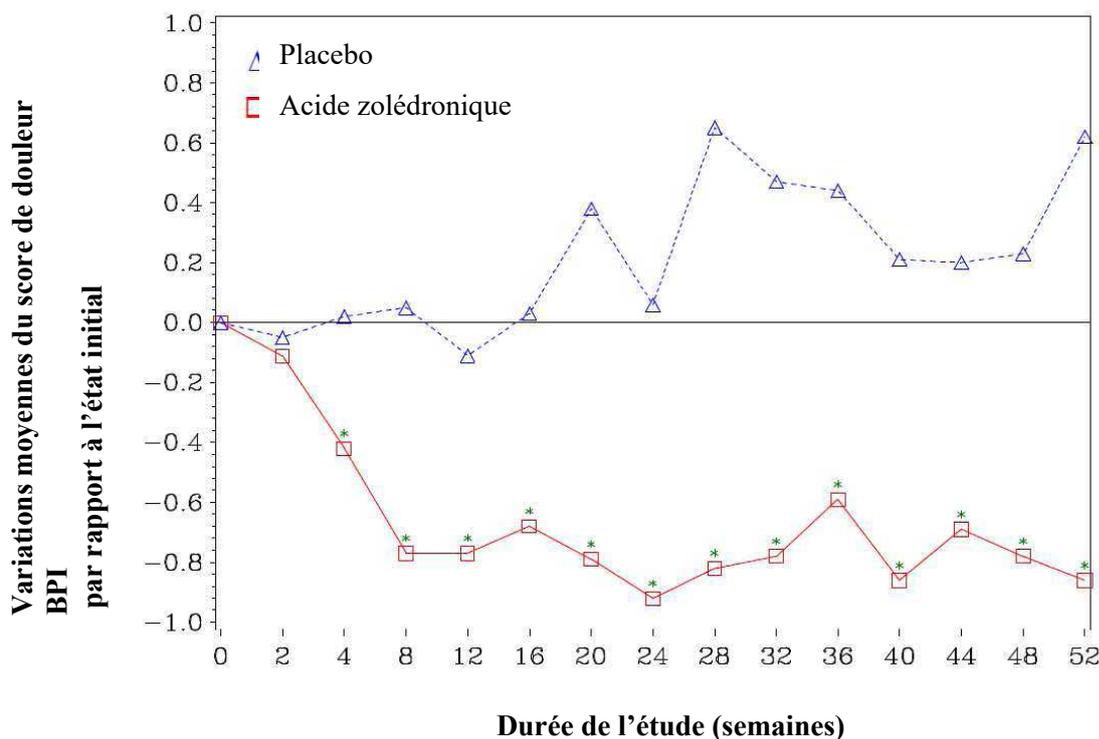
NApp = Non Applicable

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 un 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 la diminution de la douleur était accompagnée 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 (\* $p < 0,05$ )**



#### Etude 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%). 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 des hypercalcémies induites par les tumeurs (TIH)

Les études cliniques dans l'hypercalcémie induite par des tumeurs 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 pivotales 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<sup>ème</sup> jour avec 8 mg d'acide zolédronique et au 7<sup>ème</sup> 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 <sup>ème</sup> jour	7 <sup>ème</sup> jour	10 <sup>ème</sup> 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  $\geq 2,9$  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 hypercalcémie induite par des tumeurs, le profil global de tolérance 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'ostéogenèse 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'ostéogenèse 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 tolérance 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.

Le critère primaire de l'étude était le pourcentage de changement de la Densité Minérale Osseuse (DMO) des vertèbres lombaires 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 l'incidence 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 globale 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'événements indésirables observés dans cette population était généralement similaire avec ceux précédemment observés chez les adultes ayant une pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse (voir rubrique 4.8). Les réactions indésirables, présentées dans le Tableau 6, sont classées 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 : Réactions indésirables observées chez l'enfant atteint d'ostéogenèse imparfaite sévère<sup>1</sup>**

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

<sup>1</sup> Les réactions indésirables apparaissant avec des fréquences  $< 5\%$  ont été médicalement évaluées et il a été montré que ces cas sont en accord avec le profil de sécurité d'emploi bien établi de l'acide zolédronique (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 de phase aiguë, d'hypocalcémie ou de tachycardie inexpliquée, en comparaison au pamidronate, mais cette différence diminue après plusieurs perfusions.

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence contenant de 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 heure 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,  $39 \pm 16\%$  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 enzymes 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 selles, 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  $75 \pm 33\%$  de la clairance de la créatinine, qui atteint une moyenne de  $84 \pm 29$  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 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

### Enfants

Les données limitées de pharmacocinétique chez l'enfant atteint d'ostéogenèse 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 anti-résorption osseuse du produit.

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 voisines de la plus forte dose thérapeutique d'acide zolédronique 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 intraveineux.

### 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).

### Mutagénicité et pouvoir carcinogène

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

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Mannitol  
Citrates de sodium

Eau pour préparations injectables

## **6.2 Incompatibilités**

Pour éviter les incompatibilités potentielles, Acide zolédronique Hospira doit être dilué dans une solution injectable 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 administré par voie de perfusion séparée en solution intraveineuse unique.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### Après dilution :

D'un point de vue microbiologique, la solution diluée pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Dans le cas où elle ne serait pas utilisée immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C. La solution réfrigérée doit ensuite revenir à température ambiante avant l'administration.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation de la solution diluée pour perfusion, voir rubrique 6.3.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon de 6 ml en verre de type I incolore ou flacon de 5 ml en plastique, avec un bouchon halobutyl enduit de fluoropolymère, un scellage en aluminium et une capsule flip-off.

### Conditionnement :

Acide zolédronique Hospira est présenté en boîtes d'1 flacon.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Avant administration, 5,0 ml de solution à diluer ou le volume de solution à diluer requis prélevé dans le flacon doivent être dilués avec 100 ml de solution de perfusion exempte de calcium (solution injectable 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 Hospira, 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 limpide, sans particule et sans coloration doit être utilisée.

Il est rappelé aux professionnels de santé que toute solution d'Acide zolédronique Hospira 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 sur le plan local.

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgique

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

EU/1/12/800/001  
EU/1/12/800/002

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

Date de première autorisation: 19 novembre 2012  
Date du dernier renouvellement : 24 août 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>

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Acide zolédronique Hospira 4 mg/100 ml, solution pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une poche de 100 ml contient 4 mg d'acide zolédronique (monohydraté)

Un ml de solution contient 0,04 mg d'acide zolédronique (monohydraté)

Excipient à effet notoire

Acide zolédronique Hospira 4 mg/100 ml contient 360 mg de sodium par dose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution limpide et incolore.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

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

### 4.2 Posologie et mode d'administration

L'acide zolédronique 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 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*

##### *Adultes et personnes âgées*

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 considérer le 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'albumine  $\geq 12,0$  mg/dl ou  $3,0$  mmol/l) est une dose unique de  $4$  mg d'acide zolédronique.

### *Insuffisance rénale*

#### *Hypercalcémie induite par des tumeurs :*

Le traitement par l'acide zolédronique 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  $> 400$   $\mu\text{mol/l}$  ou  $> 4,5$  mg/dl ont été exclus. Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une hypercalcémie induite par des tumeurs 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 de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse :*

A l'initiation du traitement par l'acide zolédronique des patients avec un myélome multiple ou avec atteintes osseuses métastatiques secondaires à des tumeurs solides, la créatininémie et la clairance de la créatinine (CLCr) devront être évaluées. La CLCr est calculée selon la formule de Cockcroft-Gault à partir de la créatininémie. L'acide zolédronique 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 l'acide zolédronique, les patients ayant une créatininémie  $> 265$   $\mu\text{mol/l}$  ou  $> 3,0$  mg/dl étaient exclus.

Chez les patients présentant une fonction rénale normale (définie par une CLCr  $> 60$  ml/min), Acide zolédronique Hospira  $4$  mg/100 ml, solution pour perfusion peut être administré directement sans autre préparation. 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  $30$  à  $60$  ml/min pour cette population, des doses réduites d'Acide zolédronique Hospira sont recommandées (voir aussi rubrique 4.4).

<b>Clairance de la créatinine initiale (ml/min)</b>	<b>Dose recommandée d'Acide zolédronique Hospira*</b>
$> 60$	$4,0$ 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 x h/l) (pour une CLCr =  $75$  ml/min). L'objectif étant que chez les patients avec atteinte rénale, les doses réduites permettent d'obtenir la même ASC que celle observée chez des patients avec une clairance de la créatinine de  $75$  ml/min.

Après l'initiation du traitement, la créatininémie devra être mesurée avant chaque administration d'Acide zolédronique Hospira 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  $44$   $\mu\text{mol/l}$  chez les patients qui avaient une valeur de la créatinine de base normale ( $< 1,4$  mg/dl ou  $< 124$   $\mu\text{mol/l}$ ).

- 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 l'acide zolédronique 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 Hospira 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 formulée.

#### Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Acide zolédronique Hospira solution pour perfusion doit être administré en une seule perfusion intraveineuse d'une durée d'au moins 15 minutes.

Chez les patients présentant une fonction rénale normale, définie par une CLCr > 60 ml/min, Acide zolédronique Hospira 4 mg/100 ml, solution pour perfusion ne doit pas être dilué davantage.

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

Pour préparer des doses réduites pour les patients ayant une CLCr initiale < 60 ml/min, se référer au Tableau 1 ci-dessous.

Retirer le volume approprié de la solution d'Acide zolédronique Hospira indiqué sur la poche avant administration.

**Tableau 1 : Préparation de doses réduites d'Acide zolédronique Hospira 4 mg/100 ml, solution pour perfusion**

Clairance de la créatinine initiale (ml/min)	Retirer le volume suivant d'Acide zolédronique Hospira 4 mg/100 ml solution pour perfusion (ml)	Dose ajustée (mg d'acide zolédronique)
50-60	12,0	3,5
40-49	18,0	3,3
30-39	25,0	3,0

Acide zolédronique Hospira ne doit pas être mélangé avec d'autres solutions pour perfusion et doit être administré par voie de perfusion séparée en solution intraveineuse unique.

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

#### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité au principe actif, 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 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 l'acide zolédronique. 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 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 Hospira ne doivent pas être traités par acide zolédronique 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 hypercalcémie induite par des tumeurs et présentant une altération de la fonction rénale devront être évalués de façon appropriée pour apprécier le rapport bénéfice/risque du traitement avec l'acide zolédronique.

La décision de traiter les patients ayant des métastases osseuses afin de prévenir les complications osseuses devra considérer le fait que le délai d'action du traitement est de 2 à 3 mois.

L'acide zolédronique a été associé à des cas de dysfonctionnements rénaux. Les facteurs qui peuvent augmenter le risque d'une altération de la fonction rénale comprennent la déshydratation, l'insuffisance rénale préexistante, les cycles multiples d'acide zolédronique 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 une mise sous dialyse ont été rapportées 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 de l'acide zolédronique 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. 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, l'acide zolédronique devra être interrompu. L'acide zolédronique devra être repris uniquement lorsque la créatininémie est revenue à la valeur de base  $\pm$  10%. Le traitement par l'acide zolédronique 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 mg/dl chez des patients ayant une hypercalcémie induite par des tumeurs et  $\geq$  265  $\mu\text{mol/l}$  ou  $\geq$  3,0 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 ml/min), l'utilisation de l'acide zolédronique 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 de 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).

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 considérés lors de l'évaluation du risque de développement d'une ostéonécrose de la mâchoire :

- L'efficacité du bisphosphonate (risque plus élevé avec les composés les plus efficaces), la voie d'administration (risque plus élevé par voie parentérale) et l'accumulation des doses 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, corticostéroïdes.
- Antécédents de troubles dentaires, mauvaise hygiène buccale, maladie parodontale, soins dentaires invasifs (tels 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.

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 patients adultes atteints de cancer et traités avec l'Acide zolédronique Hospira.

### Douleurs musculo-squelettiques

Après mise sur le marché, des douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires sévères et occasionnellement invalidantes ont été rapportées chez des patients traités par acide zolédronique. 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 également été 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

Une hypocalcémie a été rapportée chez des patients traités par acide zolédronique. Des arythmies cardiaques et des effets indésirables neurologiques (y compris convulsions, hypoesthésie et tétanie) ont été rapportés à la suite de cas d'hypocalcémie sévère. Des cas d'hypocalcémie sévère nécessitant une hospitalisation ont été rapportés. Dans certains cas, cette hypocalcémie a engagé 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.

### Excipients

Ce médicament contient 360 mg de sodium par dose, ce qui équivaut à 18 % de l'apport quotidien recommandé (AQR) par l'OMS maximal de 2 g de sodium par adulte.

## **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 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, 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 lorsque l'acide zolédronique 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 lorsque l'acide zolédronique est utilisé en association avec la thalidomide.

Il est conseillé d'être prudent en cas d'administration d'Acide zolédronique Hospira et de médicaments anti-angiogéniques car une augmentation de l'incidence de l'ostéonécrose de la mâchoire 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 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 avec l'acide zolédronique (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'être humain 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

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

##### Fertilité

Les potentiels effets indésirables de l'acide zolédronique sur la fécondité des parents et de la génération F1 ont été évalués chez le rat. Il a été observé des effets pharmacologiques majeurs 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'exclure un effet définitif 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, la prudence est requise avec l'utilisation de l'acide zolédronique et la conduite ou l'utilisation de machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Il a généralement été rapporté une réaction de phase aiguë dans les trois jours suivant l'administration d'acide zolédronique avec des symptômes incluant douleur osseuse, fièvre, fatigue, arthralgies, myalgies, frissons et arthrite avec gonflement articulaire consécutif ; 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, réaction de phase aiguë, hypocalcémie, fibrillation auriculaire, anaphylaxie, pneumopathie interstitielle. La fréquence de chacun de ces risques identifiés est présentée dans le Tableau 2.

#### Tableau des effets indésirables

Les réactions indésirables suivantes, énumérées dans le Tableau 2, ont été collectées à partir des études cliniques et des signalements d'effets indésirables après commercialisation, principalement après l'administration chronique du traitement par l'acide zolédronique 4 mg :

#### **Tableau 2**

Les réactions indésirables sont classées 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 (angio-neurotique)
<i>Affections psychiatriques</i>		
	Peu fréquent	Anxiété, troubles du sommeil
	Rare	Confusion
<i>Affections du système nerveux</i>		
	Fréquent	Céphalée
	Peu fréquent	Étourdissements, paresthésie, dysgueusie, hypoesthésie, hyperesthésie, tremblements, somnolence
	Très rare	Convulsions, hypoesthésie et tétanie (à la suite d'une hypocalcémie)
<i>Affections oculaires</i>		
	Fréquent	Conjonctivite
	Peu fréquent	Vision trouble, sclérite et inflammation orbitale
	Rare	Uvéite
	Très rare	Episclérite
<i>Affections cardiaques</i>		

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

### Description des réactions indésirables sélectionnées

#### *Atteintes de la fonction rénale*

Des altérations de la fonction rénale ont été signalées sous acide zolédronique.

Dans une analyse poolée des données de tolérance provenant des études 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 ou 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 dose unique 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 ou 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 l'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 de phase aiguë*

Cet effet indésirable consiste en une constellation de symptômes qui incluent fièvre, myalgies, céphalées, douleurs aux extrémités, nausées, vomissements, diarrhée, arthralgies et arthrite avec gonflement articulaire consécutif. Le délai d'apparition de ces symptômes est  $\leq 3$  jours après perfusion d'acide zolédronique. 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 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 de l'acide zolédronique dans ses indications validées. D'après une revue des études cliniques mais aussi des cas survenus après la commercialisation, il existe des preuves suffisantes d'un lien entre un traitement par acide zolédronique, la survenue rapportée d'une hypocalcémie et le développement secondaire d'arythmies cardiaques. De plus, il existe des preuves d'un lien entre une 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 de l'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, bisphosphonates, 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 anticancéreux, 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 des effets 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 3.

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 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 4.

**Tableau 3 : Résultats d'efficacité (patients présentant 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 <sup>ère</sup> 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 souffrir d'événements multiples** (%)	36	-	NApp	NApp	NApp	NApp
Valeur p	0,002		NApp		NApp	

\* 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

NApp = Non Applicable

**Tableau 4 : Résultats d'efficacité (patients présentant des tumeurs solides autres que cancer du sein ou cancer 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 <sup>ère</sup> 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 souffrir d'événements multiples** (%) (%)	30,7	-	NApp	NApp	NApp	NApp
Valeur p	0,003		NApp		NApp	

\* 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

NApp = Non Applicable

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 5.

**Tableau 5 : Résultats d'efficacité (patients présentant un cancer du sein ou un 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 <sup>ère</sup> 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 souffrir d'événements multiples** (%)	16	-	NApp	NApp	NApp	NApp
Valeur p	0,030		NApp		NApp	

\* 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

NApp = Non Applicable

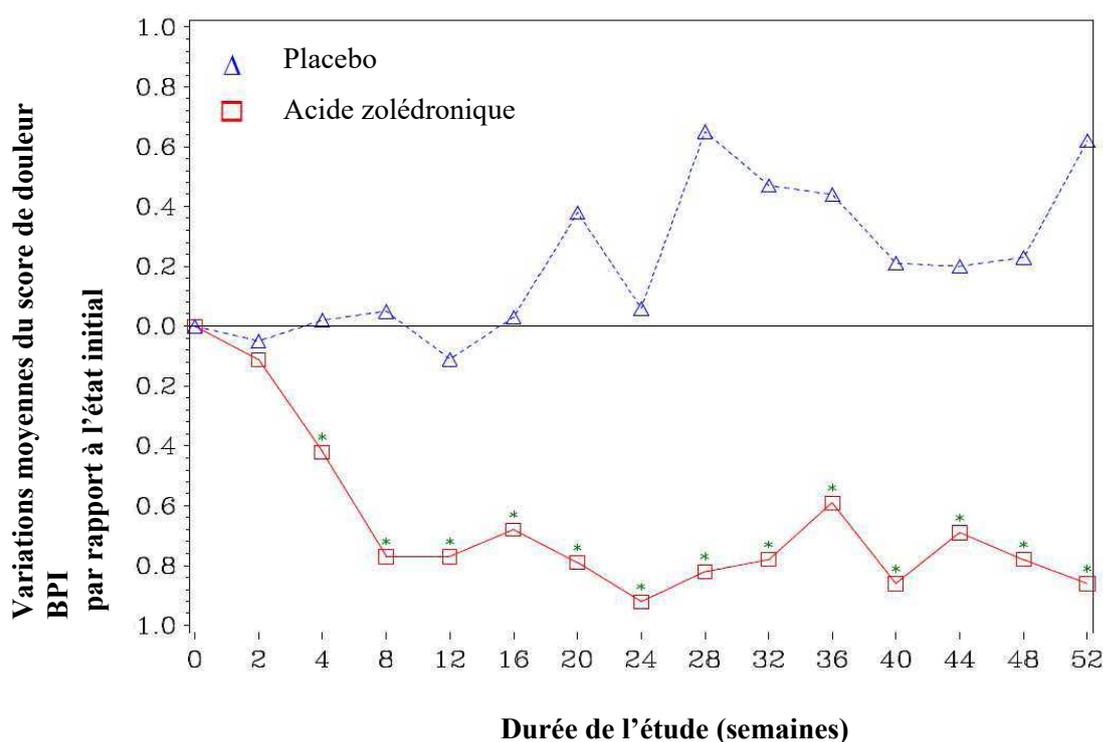
L'acide zolédronique 4 mg a aussi été étudié dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, chez 228 patients avec métastases osseuses documentées provenant d'un cancer du sein, pour évaluer l'effet de l'acide zolédronique 4 mg sur l'incidence des complications osseuses (Skeletal 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 un 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 la diminution de la douleur était accompagnée 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 (\* $p<0,05$ )**



#### Etude 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 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 des hypercalcémies induites par les tumeurs

Les études cliniques dans l'hypercalcémie induite par des tumeurs 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 pivotales 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<sup>ème</sup> jour avec 8 mg d'acide zolédronique et au 7<sup>ème</sup> jour avec 4 mg et 8 mg d'acide zolédronique. Les taux de réponse suivants ont été observés :

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

	4 <sup>ème</sup> jour	7 <sup>ème</sup> jour	10 <sup>ème</sup> 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  $\geq 2,9$  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 hypercalcémie induite par des tumeurs, le profil global de tolérance 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'ostéogenèse 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'ostéogenèse 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 tolérance 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.

Le critère primaire de l'étude était le pourcentage de changement de la Densité Minérale Osseuse (DMO) des vertèbres lombaires 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 l'incidence 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 globale 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'événements indésirables observés dans cette population était généralement similaire avec ceux précédemment observés chez les adultes ayant une pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse (voir rubrique 4.8). Les réactions indésirables, présentées dans le Tableau 7, sont classées 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 7 : Réactions indésirables observées chez l'enfant atteint d'ostéogenèse imparfaite sévère<sup>1</sup>**

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

<sup>1</sup>Les réactions indésirables apparaissant avec des fréquences < 5% ont été médicalement évaluées et il a été montré que ces cas sont en accord avec le profil de sécurité d'emploi bien établi de l'acide zolédronique (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 de phase aiguë, d'hypocalcémie ou de tachycardie inexpliquée, en comparaison au pamidronate, mais cette différence diminue après plusieurs perfusions.

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence contenant de 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 heure 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,  $39 \pm 16\%$  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 enzymes 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 selles, 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  $75 \pm 33\%$  de la clairance de la créatinine, qui atteint une moyenne de  $84 \pm 29$  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 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

#### Enfants

Les données limitées de pharmacocinétique chez l'enfant atteint d'ostéogenèse 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 anti-résorption osseuse du produit.

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 voisines de la plus forte dose thérapeutique d'acide zolédronique 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 intraveineux.

#### 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).

#### Mutagénicité et pouvoir carcinogène

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

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Mannitol  
Citrates de sodium  
Chlorure de sodium  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

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

### **6.3 Durée de conservation**

Poche non ouverte : 2 ans.

Après première ouverture : d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C. La solution réfrigérée doit ensuite revenir à température ambiante avant l'administration.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Poches de 100 ml en polypropylène avec un site « twist-off » avec capuchon, dans un suremballage en polyester/polypropylène.

Conditionnement :

Acide zolédronique Hospira est présenté en boîtes d'une poche.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

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

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

Il est rappelé aux professionnels de santé que toute solution d'Acide zolédronique Hospira 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 sur le plan local.

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgique

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

EU/1/12/800/003

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

Date de première autorisation: 19 novembre 2012  
Date du dernier renouvellement : 24 août 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>

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Acide zolédronique Hospira 5 mg/100 ml, solution pour perfusion

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque poche de 100 ml de solution contient 5 mg d'acide zolédronique (monohydraté).

Chaque ml de la solution contient 0,05 mg d'acide zolédronique anhydre (monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution pour perfusion.

Solution limpide et incolore.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Traitement de la maladie de Paget chez les adultes.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

Les patients doivent être correctement hydratés avant l'administration d'Acide zolédronique Hospira. Cela est particulièrement important pour les patients âgés ( $\geq 65$  ans) et les patients qui reçoivent un traitement diurétique.

Un apport adapté en calcium et vitamine D est recommandé simultanément à l'administration d'Acide zolédronique Hospira.

Pour la maladie de Paget, l'acide zolédronique doit uniquement être prescrit par des médecins expérimentés dans le traitement de cette pathologie. La dose recommandée est une perfusion intraveineuse unique de 5 mg d'acide zolédronique. Chez les patients atteints de la maladie de Paget, il est fortement conseillé d'administrer une supplémentation adaptée en calcium, correspondant à un apport en calcium-élément d'au moins 500 mg deux fois par jour, pendant au moins 10 jours suivant l'administration d'Acide zolédronique Hospira (voir rubrique 4.4).

Répétition du traitement de la maladie de Paget : Il a été observé une période de rémission prolongée chez les patients répondeurs au traitement de la maladie de Paget après l'administration initiale d'acide zolédronique. La répétition du traitement consiste en une perfusion intraveineuse supplémentaire de 5 mg d'acide zolédronique à un intervalle d'un an ou plus de l'administration initiale chez les patients pour lesquels il a été observé une rechute. Les données disponibles concernant une répétition de traitement de la maladie de Paget sont limitées (voir rubrique 5.1).

Populations particulières

*Patients insuffisants rénaux*

L'acide zolédronique est contre-indiqué chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 35 ml/min (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est  $\geq$  35 ml/min.

#### *Patients insuffisants hépatiques*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

#### *Personnes âgées ( $\geq$ 65 ans)*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire puisque la biodisponibilité, la distribution et l'élimination ont été similaires chez les patients âgés et chez les patients plus jeunes.

#### *Population pédiatrique*

Acide zolédronique Hospira ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants de moins de 5 ans. Les données actuellement disponibles pour les enfants âgés de 5 à 17 ans sont décrites à la rubrique 5.1.

#### Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Acide zolédronique Hospira (5 mg dans 100 ml de solution prête à l'emploi) est administré par une ligne de perfusion ventilée et donné lentement à un taux de perfusion constant. Le temps de perfusion ne doit pas être inférieur à 15 minutes. Pour des informations sur la perfusion d'Acide zolédronique Hospira, voir rubrique 6.6.

Les patients traités par acide zolédronique doivent recevoir la notice et la carte patient.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité au principe actif, à d'autres bisphosphonates ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patients ayant une hypocalcémie (voir rubrique 4.4).
- Insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine < 35 ml/min (voir rubrique 4.4).
- Grossesse ou allaitement (voir rubrique 4.6).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Fonction rénale

L'utilisation d'Acide zolédronique Hospira chez des patients présentant une altération sévère de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 35 ml/min) est contre-indiquée, en raison d'un risque plus élevé d'insuffisance rénale dans cette population.

Une altération de la fonction rénale a été observée après l'administration d'acide zolédronique (voir rubrique 4.8), particulièrement chez les patients présentant une altération rénale préexistante ou d'autres facteurs de risque comme un âge avancé, la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques ou de diurétiques (voir rubrique 4.5) ou en cas de déshydratation survenant après l'administration d'acide zolédronique. Une altération de la fonction rénale a été observée chez des patients après une administration unique. L'insuffisance rénale nécessitant une dialyse ou ayant une

issue fatale est rarement survenue chez les patients présentant une altération de la fonction rénale sous-jacente ou avec un des facteurs de risque décrits ci-dessus.

Les précautions suivantes doivent être prises en compte afin de minimiser le risque d'effets indésirables rénaux :

- La clairance de la créatinine doit être calculée sur la base du poids corporel réel au moyen de la formule de Cockcroft-Gault avant chaque administration d'Acide zolédronique Hospira.
- L'élévation transitoire de la créatininémie peut être plus importante chez les patients ayant une altération de la fonction rénale préexistante.
- La surveillance de la créatinine sérique doit être envisagée chez les patients à risque.
- L'acide zolédronique doit être utilisé avec précaution lorsqu'il est utilisé de façon concomitante avec des médicaments susceptibles d'altérer la fonction rénale (voir rubrique 4.5).
- Les patients, et en particulier les patients âgés et ceux recevant un traitement diurétique, doivent être correctement hydratés avant l'administration d'acide zolédronique.
- La dose unique d'acide zolédronique ne doit pas excéder 5 mg et la durée de la perfusion doit être au minimum de 15 minutes (voir rubrique 4.2).

#### Hypocalcémie

Une hypocalcémie préexistante doit être traitée par des apports appropriés de calcium et de vitamine D avant l'instauration du traitement par l'acide zolédronique (voir rubrique 4.3). Les autres troubles du métabolisme des minéraux doivent également être traités de manière efficace (par ex. hypoparathyroïdie, malabsorption intestinale du calcium). Une surveillance clinique de ces patients devra être envisagée par le prescripteur.

Un remodelage osseux élevé est l'une des caractéristiques de la maladie de Paget. En raison du délai d'action rapide de l'acide zolédronique sur le remodelage osseux, une hypocalcémie transitoire, parfois symptomatique, peut se produire et atteint généralement une valeur maximale dans les 10 premiers jours suivant l'administration d'acide zolédronique (voir rubrique 4.8).

Un apport adapté en calcium et vitamine D est recommandé simultanément à l'administration d'acide zolédronique. De plus, chez les patients atteints de la maladie de Paget, il est fortement conseillé d'administrer des suppléments appropriés de calcium correspondant à un apport en calcium-élément d'au moins 500 mg deux fois par jour pendant au moins les 10 jours suivant l'administration d'acide zolédronique (voir rubrique 4.2).

Les patients doivent être informés sur les symptômes caractérisant l'hypocalcémie et faire l'objet d'une surveillance clinique appropriée pendant la période à risque. Il est recommandé de mesurer la calcémie avant la perfusion d'acide zolédronique chez les patients atteints de la maladie de Paget.

Des douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires sévères et parfois invalidantes ont été rarement rapportées chez les patients traités par des bisphosphonates, y compris l'acide zolédronique (voir rubrique 4.8).

#### Ostéonécrose de la mâchoire

Des ostéonécroses de la mâchoire ont été rapportées après commercialisation chez des patients recevant de l'acide zolédronique dans le traitement de l'ostéoporose (voir rubrique 4.8).

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. Un bilan bucco-dentaire

accompagné de soins dentaires préventifs et d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque est recommandé avant le traitement par Acide zolédronique Hospira chez les patients présentant des facteurs de risque.

Les éléments suivants doivent être pris en considération lors de l'évaluation des facteurs de risque de développer une ostéonécrose de la mâchoire chez un patient :

- Puissance d'action du médicament inhibiteur de la résorption osseuse (risque plus élevé pour les molécules très puissantes), voie d'administration (risque plus élevé pour l'administration par voie parentérale) et dose cumulée du traitement inhibiteur de la résorption osseuse.
- Cancer, situations de comorbidité (telles que : anémie, coagulopathies, infection), tabagisme.
- Traitements concomitants : corticoïdes, chimiothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse, radiothérapie de la tête et du cou.
- Mauvaise hygiène bucco-dentaire, maladie parodontale, prothèses dentaires mal ajustées, antécédents de maladie dentaire, interventions dentaires invasives telles que des extractions dentaires.

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, la non-cicatrisation des plaies ou un écoulement pendant le traitement par l'acide zolédronique. Pendant la durée du traitement, les interventions dentaires invasives doivent être effectuées avec prudence et à distance des injections d'acide zolédronique.

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 du conduit auditif externe

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.

#### 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.

## Réactions de phase aiguë

Des réactions de phase aiguë (RPA) ou symptômes post-administration tels que fièvre, myalgie, symptômes pseudo-grippaux, arthralgie et céphalée ont été observés, la majorité d'entre eux survenant dans les trois jours suivant l'administration d'Acide zolédronique Hospira.

Les RPA peuvent parfois être graves ou de durée prolongée. L'incidence des symptômes post-administration peut être réduite grâce à l'administration de paracétamol ou d'ibuprofène peu de temps après l'administration d'Acide zolédronique Hospira. Il est également recommandé de reporter le traitement si le patient est cliniquement instable en raison d'une pathologie aiguë et une RPA pourrait être problématique (voir rubrique 4.8).

## Général

D'autres médicaments contenant comme principe actif l'acide zolédronique sont disponibles pour des indications en oncologie. Les patients traités par Acide zolédronique Hospira ne doivent pas être traités de façon concomitante par ces produits ou par un autre bisphosphonate car les effets de ces associations ne sont pas connus.

## Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose. Les patients suivant un régime hyposodé peuvent être informés que ce médicament est essentiellement « sans sodium ».

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

Aucune étude d'interaction avec d'autres médicaments n'a été réalisée. L'acide zolédronique n'est pas métabolisé par voie systémique et n'interagit pas avec les enzymes du cytochrome P450 humain *in vitro* (voir rubrique 5.2). L'acide zolédronique ne se lie pas fortement aux protéines plasmatiques (liaison d'environ 43 à 55%) ; les interactions résultant du déplacement de médicaments à forte liaison protéique sont donc peu probables.

L'acide zolédronique est éliminé par excrétion rénale. La prudence est requise en cas d'administration concomitante d'acide zolédronique et de médicaments susceptibles d'affecter de manière significative la fonction rénale (par exemple : les aminosides ou les diurétiques, susceptibles de provoquer une déshydratation) (voir rubrique 4.4).

Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, l'exposition systémique aux médicaments concomitants principalement excrétés par le rein peut être augmentée.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Femmes en âge d'avoir des enfants

L'acide zolédronique n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer.

### Grossesse

Acide zolédronique Hospira est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation de l'acide zolédronique chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal avec l'acide zolédronique ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, dont des malformations (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel sur l'être humain n'est pas connu.

### Allaitement

Acide zolédronique Hospira est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). L'excrétion de l'acide zolédronique dans le lait maternel est inconnue.

### Fertilité

L'acide zolédronique a été étudié chez les rats pour les effets indésirables potentiels sur la fertilité des parents et de la génération F1. Ceci a donné lieu à des effets pharmacologiques exacerbés qui ont été considérés comme liés à l'inhibition du composé responsable de la mobilisation du calcium du squelette, induisant une hypocalcémie peri-parturiente, un effet de classe des bisphosphonates, une dystocie et une fin anticipée de l'étude. Ainsi, ces résultats empêchent la détermination d'un effet définitif 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 des vertiges peuvent affecter la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Le pourcentage global de patients qui ont présenté des effets indésirables survenant après l'administration était de 44,7%, 16,7% et 10,2% respectivement après la première, deuxième et troisième perfusion. L'incidence individuelle de ces effets indésirables après la première administration était : pyrexie (17,1%), myalgie (7,8%), syndrome pseudo-grippal (6,7%), arthralgie (4,8%) et céphalée (5,1%), voir « réactions de phase aiguë » ci-dessous.

#### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables du Tableau 1 sont listés selon la classification des classes de systèmes d'organes MedDRA et par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquences sont définies 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). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1**

<i>Infections et infestations</i>	<i>Peu fréquent</i>	Grippe, rhinopharyngite
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	<i>Peu fréquent</i>	Anémie
<i>Affections du système immunitaire</i>	<i>Fréquence indéterminée **</i>	Réactions d'hypersensibilité incluant de rares cas de bronchospasme, urticaire et angioœdème et de très rares cas de réaction ou de choc anaphylactique
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	<i>Fréquent</i>	Hypocalcémie*
	<i>Peu fréquent</i>	Diminution de l'appétit
	<i>Rare</i>	Hypophosphatémie
<i>Affections psychiatriques</i>	<i>Peu fréquent</i>	Insomnie
<i>Affections du système nerveux</i>	<i>Fréquent</i>	Céphalées, vertiges
	<i>Peu fréquent</i>	Léthargie, paresthésies, somnolence, tremblements, syncope, dysgueusie

<b><i>Affections oculaires</i></b>	<i>Fréquent</i>	Hyperémie oculaire
	<i>Peu fréquent</i>	Conjonctivite, douleur oculaire
	<i>Rare</i>	Uvéite, épisclérite, iritis
	<i>Fréquence indéterminée **</i>	Sclérite et parophtalmie
<b><i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i></b>	<i>Peu fréquent</i>	Vertiges
<b><i>Affections cardiaques</i></b>	<i>Fréquent</i>	Fibrillation auriculaire
	<i>Peu fréquent</i>	Palpitations
<b><i>Affections vasculaires</i></b>	<i>Peu fréquent</i>	Hypertension, bouffées vasomotrices
	<i>Fréquence indéterminée **</i>	Hypotension (chez les patients présentant des facteurs de risque sous-jacents)
<b><i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i></b>	<i>Peu fréquent</i>	Toux, dyspnée
<b><i>Affections gastro-intestinales</i></b>	<i>Fréquent</i>	Nausées, vomissements, diarrhées
	<i>Peu fréquent</i>	Dyspepsie, douleur abdominale haute, douleur abdominale, reflux gastro-œsophagien, constipation, sécheresse buccale, œsophagite, douleur dentaire, gastrite <sup>#</sup>
<b><i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i></b>	<i>Peu fréquent</i>	Eruption cutanée, hyperhydrose, prurit, érythème
<b><i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i></b>	<i>Fréquent</i>	Myalgies, arthralgies, douleurs osseuses, douleurs dorsales, douleurs au niveau des extrémités
	<i>Peu fréquent</i>	Cervicalgies, raideur musculo-squelettique, gonflement articulaire, spasmes musculaires, douleurs thoraciques musculo-squelettiques, douleurs musculo-squelettiques, raideur articulaire, arthrite, faiblesse musculaire
	<i>Rare</i>	Fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires † (Effets indésirables de classe des bisphosphonates)
	<i>Très rare</i>	Ostéonécrose du conduit auditif externe (effets indésirables de la classe des bisphosphonates)
	<i>Fréquence indéterminée **</i>	Ostéonécroses de la mâchoire (voir rubriques 4.4 et 4.8 Effets de classe)
<b><i>Affections du rein et des voies urinaires</i></b>	<i>Peu fréquent</i>	Augmentation de la créatinémie, pollakiurie, protéinurie
	<i>Fréquence indéterminée **</i>	Altération de la fonction rénale. De rares cas d'altération de la fonction rénale

		nécessitant une dialyse et de rares cas ayant eu une issue fatale ont été rapportés chez les patients présentant une altération rénale préexistante ou d'autres facteurs de risques tels qu'un âge avancé, la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques, d'un traitement diurétique ou en cas de déshydratation survenant après la perfusion (voir rubriques 4.4 et 4.8 Effets de classe)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	<i>Très fréquent</i>	Pyrexie
	<i>Fréquent</i>	Syndrome pseudo-grippal, frissons, fatigue, asthénie, douleurs, malaise, réaction au site de perfusion
	<i>Peu fréquent</i>	Œdème périphérique, soif, réaction inflammatoire aiguë, douleur thoracique d'origine non-cardiaque
	<i>Fréquence indéterminée **</i>	Déshydratation secondaire à des réactions de phase aiguë (symptômes post-administration tels que pyrexie, vomissements et diarrhées)
<b>Investigations</b>	<i>Fréquent</i>	Augmentation de la protéine C réactive
	<i>Peu fréquent</i>	Hypocalcémie

# Observé chez des patients prenant un traitement corticoïde concomitant.

\* Fréquent en cas de maladie de Paget uniquement.

\*\* Basé sur des données après commercialisation. La fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles.

† Identifié depuis la commercialisation.

### Description d'effets indésirables sélectionnés

#### *Fibrillation atriale*

Dans l'étude pivotale HORIZON Pivotal fracture Trial [PFT] (voir rubrique 5.1), l'incidence globale des fibrillations auriculaires a été de 2,5% (96 sur 3 862) et de 1,9% (75 sur 3 852) chez les patients recevant respectivement de l'acide zolédronique et un placebo. Le taux de fibrillations auriculaires classées comme événements indésirables graves était plus élevé chez les patientes traitées par l'acide zolédronique (1,3%) (51 sur 3 862) comparé aux patientes recevant le placebo (0,6%) (22 sur 3 852). Le mécanisme de l'augmentation de cette incidence des fibrillations auriculaires n'est pas connu. Dans les études d'ostéoporose (PFT, HORIZON, Recurrent Fracture Trial [RFT]), l'incidence globale des fibrillations auriculaires a été comparable entre le groupe acide zolédronique (2,6%) et le groupe placebo (2,1%). L'incidence globale des fibrillations auriculaires rapportées comme événement indésirable grave était de 1,3% pour le groupe acide zolédronique et de 0,8% pour le groupe placebo.

#### *Effets de classe*

#### *Altération de la fonction rénale*

L'acide zolédronique a été associé à une altération de la fonction rénale se manifestant sous forme d'une détérioration de la fonction rénale (c'est-à-dire une augmentation de la créatininémie) et dans de rares cas insuffisance rénale aiguë. Une altération de la fonction rénale a été observée après

l'administration d'acide zolédronique, en particulier chez les patients présentant une altération rénale préexistante ou des facteurs de risque supplémentaires (par exemple, patients âgés, chimiothérapie anticancéreuse, médicaments néphrotoxiques concomitants, traitement diurétique concomitant, déshydratation sévère). La majorité de ces patients ont reçu une dose de 4 mg toutes les 3 à 4 semaines, mais une anomalie de la fonction rénale a également été observée chez les patients ayant reçu une seule administration.

Au cours des études cliniques dans l'ostéoporose, les modifications de la clairance de la créatinine (mesurée chaque année avant l'injection) et l'incidence de l'insuffisance rénale étaient comparables dans les deux groupes de traitement : acide zolédronique et placebo, sur une période de trois ans. Une augmentation transitoire de la créatininémie a été observée sur 10 jours chez 1,8% des patientes traitées par l'acide zolédronique *versus* 0,8% des patientes traitées par le placebo.

#### *Hypocalcémie*

Au cours des études cliniques dans l'ostéoporose, environ 0,2% des patientes ont présenté une diminution notable de la calcémie (moins de 1,87 mmol/l), suite à l'administration d'acide zolédronique. Aucun cas d'hypocalcémie symptomatique n'a été observé.

Au cours d'études menées chez des patients atteints de la maladie de Paget, une hypocalcémie symptomatique a été observée chez environ 1% des patients. Chez tous les patients, l'hypocalcémie a été résolue.

D'après l'évaluation des paramètres biologiques issue d'une vaste étude clinique, il a été observé des valeurs, transitoires et asymptomatiques, de calcémie inférieures aux valeurs normales de référence (moins de 2,10 mmol/l) chez 2,3% des patients traités avec l'acide zolédronique comparé à 21% des patients traités avec l'acide zolédronique dans les études de la maladie de Paget. La fréquence d'hypocalcémie était beaucoup moins élevée avec les perfusions suivantes.

Tous les patients ont reçu une supplémentation en vitamine D et en calcium : dans l'étude menée sur l'ostéoporose post-ménopausique, dans l'étude sur la prévention des fractures cliniques après fracture de hanche ainsi que dans les études de la maladie de Paget (voir également rubrique 4.2). Dans l'étude sur la prévention des fractures cliniques après fracture de hanche, la majorité des patients a reçu une dose de charge en vitamine D avant l'administration de l'acide zolédronique bien que le taux de vitamine D n'ait pas été mesuré de façon systématique (voir rubrique 4.2).

#### *Réactions locales*

Au cours d'une vaste étude clinique, des réactions locales au site de perfusion (0,7%), telles qu'une rougeur, un gonflement et/ou une douleur, ont été observées après l'administration d'acide zolédronique.

#### *Ostéonécrose de la mâchoire*

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été peu rapportés, principalement chez des patients atteints d'un cancer et traités par des médicaments inhibiteurs de la résorption osseuse, dont l'acide zolédronique (voir rubrique 4.4). Au cours d'une vaste étude clinique réalisée chez 7 736 patients, un cas d'ostéonécrose de la mâchoire a été rapporté chez une patiente traitée par l'acide zolédronique et chez une patiente traitée par le placebo. Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés après la commercialisation d'acide zolédronique.

#### *Réactions de phase aiguë*

Le pourcentage global de patients ayant déclaré des réactions de phase aiguë ou des symptômes post-administration (y compris des cas graves) après l'administration d'acide zolédronique est comme suit (fréquences issues de l'étude sur le traitement de l'ostéoporose post-ménopause) : fièvre (18,1%), myalgie (9,4%), symptômes pseudo-grippaux (7,8%), arthralgie (6,8%) et céphalées (6,5%), la

majorité d'entre eux survenait dans les 3 premiers jours après l'administration d'acide zolédronique. La majorité de ces symptômes était de nature légère à modérée et ceux-ci étaient résolus dans les 3 jours suivant leur apparition. L'incidence de ces symptômes diminuait avec les doses annuelles suivantes d'acide zolédronique. Le pourcentage de patients ayant présenté des événements indésirables était plus faible dans une étude plus restreinte (respectivement 19,5%, 10,4%, 10,7% après la première, deuxième et troisième perfusion) dans laquelle une prophylaxie contre les événements indésirables était utilisée (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 dans le cas d'intoxication aiguë est limitée. Les patients ayant reçu une dose supérieure à la dose recommandée doivent être surveillés attentivement. En cas de surdosage entraînant une hypocalcémie cliniquement significative, la réversibilité peut être obtenue par l'administration d'un supplément de calcium oral et/ou une perfusion intraveineuse de gluconate de calcium.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour le traitement des pathologies osseuses, bisphosphonates, Code ATC : M05BA08

#### Mécanisme d'action

L'acide zolédronique appartient à la classe des bisphosphonates azotés ; il agit principalement sur l'os. C'est un inhibiteur de la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes.

#### Effets pharmacodynamiques

L'action sélective des bisphosphonates sur l'os est basée sur leur forte affinité pour l'os minéralisé.

La principale cible moléculaire de l'acide zolédronique dans l'ostéoclaste est l'enzyme farnésyl-pyrophosphate synthétase. La longue durée d'action de l'acide zolédronique s'explique par son affinité élevée de liaison pour le site actif de la farnésyl-pyrophosphate (FPP) synthétase et sa forte affinité de liaison pour l'os minéral.

Le traitement par l'acide zolédronique réduit rapidement la vitesse de renouvellement osseux, à partir de taux post-ménopausiques élevés. Les valeurs minimales s'observent après 7 jours pour les marqueurs de résorption, et après 12 semaines pour les marqueurs de formation. Ensuite, les marqueurs osseux se stabilisent dans la gamme des valeurs pré-ménopausiques. Aucune réduction progressive des marqueurs de remodelage osseux n'a été observée en cas d'administration annuelle répétée.

#### Efficacité clinique dans le traitement de la maladie de Paget

L'acide zolédronique a été étudié chez des hommes et les femmes âgés de plus de 30 ans atteints de la maladie de Paget principalement légère à modérée (taux médians de phosphatases alcalines sériques 2,6 à 3,0 fois la limite supérieure de la normale en fonction de l'âge à l'inclusion dans l'étude) et confirmée par radiographie.

L'efficacité d'une perfusion de 5 mg d'acide zolédronique *versus* 30 mg de risédronate par jour pendant 2 mois a été démontrée dans deux essais comparatifs de 6 mois. A 6 mois, l'acide zolédronique a montré des taux de réponse et de normalisation des phosphatases alcalines sériques (PAS) de 96% (169/176) et 89% (156/176) comparé à 74% (127/171) et 58% (99/171) pour le risédronate ( $p < 0,001$  pour toutes les valeurs).

Avec les résultats regroupés, une diminution équivalente des scores de la sévérité de la douleur et du retentissement fonctionnel a été observée sur 6 mois par rapport à la situation initiale pour l'acide zolédronique et le risédronate.

Les patients classés comme répondeurs à la fin de l'étude principale de 6 mois ont été éligibles pour entrer dans une période de suivi prolongé. Après une durée moyenne de suivi de 3,8 ans à partir de la perfusion initiale, sur 153 patients traités par l'acide zolédronique et 115 patients traités par le risédronate inclus dans l'étude d'observation prolongée, la proportion de patients sortis de la phase d'observation prolongée du fait de la nécessité de suivre un nouveau traitement (d'après un jugement clinique) a été plus élevée pour le risédronate (48 patients, ou 41,7%) que pour l'acide zolédronique (11 patients, ou 7,2%). Le délai moyen de sortie de la période d'observation prolongée afin de recevoir un nouveau traitement pour la maladie de Paget a été plus long pour l'acide zolédronique (7,7 ans) que pour le risédronate (5,1 ans).

Six patients pour lesquels une réponse thérapeutique a été observée 6 mois après le traitement par acide zolédronique, ont de nouveau été traités par l'acide zolédronique dans le cadre d'une rechute apparue après une durée moyenne de suivi de 6,5 ans à partir du traitement initial. Cinq des 6 patients avaient un taux de phosphatases alcalines sériques compris dans l'intervalle de valeurs normales à 6 mois (dernière observation reportée).

L'histologie osseuse a été évaluée 6 mois après le traitement par 5 mg d'acide zolédronique chez 7 patients atteints de la maladie de Paget.

Les résultats de la biopsie osseuse ont mis en évidence un os de qualité normale, sans signe d'altération du remodelage osseux et sans signe de défaut de minéralisation. Ces résultats étaient cohérents avec la normalisation du remodelage osseux mise en évidence par les marqueurs biochimiques osseux.

### Population pédiatrique

Une étude randomisée contre placebo, en double-aveugle a été conduite chez des enfants âgés de 5 à 17 ans traités par glucocorticoïdes ayant entraîné une réduction de la densité minérale osseuse (Z-score de la densité minérale osseuse (DMO) du rachis lombaire de  $-0,5$  ou moins) et une fracture de fragilité basse énergie. La population de patients randomisée dans cette étude (population ITT - en intention de traiter) incluait des patients présentant plusieurs sous-types de pathologies rhumatologiques, des maladies inflammatoires de l'intestin, ou une myopathie de Duchenne. Il était prévu d'inclure 92 patients dans l'étude, cependant uniquement 34 patients ont été recrutés et randomisés pour recevoir soit une perfusion intraveineuse de 0,05 mg/kg (max. 5 mg) d'acide zolédronique ou un placebo deux fois par an pendant un an. Tous les patients devaient recevoir une supplémentation de fond en vitamine D et en calcium.

La perfusion d'acide zolédronique a entraîné une augmentation de la différence moyenne du Z-score de la DMO du rachis lombaire selon la méthode des moindres carrés (LS) de 0,41 au 12e mois par rapport au début de l'étude comparé au placebo (IC à 95% : 0,02 ; 0,81 ; sur 18 et 16 patients respectivement). Aucun effet sur le Z-score de la DMO du rachis lombaire n'a été mis en évidence après 6 mois de traitement. Au 12e mois, une réduction statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) de trois marqueurs de renouvellement osseux (PINP, BSAP, NTX) a été observée dans le bras acide zolédronique en comparaison au bras placebo. Aucune différence statistiquement significative de la teneur minérale osseuse corporelle n'a été observée entre les patients traités par acide zolédronique versus placebo à 6 ou 12 mois. Il n'existe aucune preuve évidente de lien entre les modifications de la DMO et la prévention des fractures chez les enfants dont le squelette est en croissance.

Aucune nouvelle fracture vertébrale n'a été observée dans le groupe acide zolédronique à comparer aux deux nouvelles fractures dans le groupe placebo.

Les effets indésirables les plus souvent rapportés après la perfusion d'acide zolédronique étaient l'arthralgie (28%), la pyrexie (22%), les vomissements (22%), les céphalées (22%), les nausées (17%), la myalgie (17%), la douleur (17%), la diarrhée (11%) et l'hypocalcémie (11%).

Un nombre plus important de patients a rapporté des événements indésirables graves dans le bras acide zolédronique que dans le bras placebo (5 [27,8%] patients versus 1 [6,3%] patient).

Dans l'étude d'extension en ouvert de l'étude principale mentionnée ci-dessus, d'une durée de 12 mois, aucune nouvelle fracture n'a été observée. Cependant, 2 patients, un dans chaque groupe de traitement de l'étude principale (groupe acide zolédronique : 1/9, 11,1% et groupe placebo : 1/14, 7,1%), ont eu une nouvelle fracture vertébrale morphométrique. Aucun fait nouveau de sécurité n'a été identifié.

Les données de sécurité à long-terme dans cette population ne peuvent être établies à partir de ces études.

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 de l'acide zolédronique dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la maladie de Paget (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 avec 2, 4, 8 et 16 mg d'acide zolédronique chez 64 patients ont généré les données pharmacocinétiques suivantes, qui se sont révélées indépendantes de la dose.

### Distribution

Après l'instauration de la perfusion d'acide zolédronique, les concentrations plasmatiques de la substance active ont augmenté rapidement, atteignant leur pic à la fin de la période de perfusion, suivi d'une diminution rapide < 10% du pic après 4 heures et < 1% du pic après 24 heures, suivi d'une période prolongée de concentrations très faibles ne dépassant pas 0,1% des concentrations maximales.

### Élimination

L'acide zolédronique, administré par voie intraveineuse, est éliminé selon un processus triphasique : disparition biphasique rapide de la circulation systémique, avec des demi-vies  $t_{1/2\alpha}$  de 0,24 et  $t_{1/2\beta}$  de 1,87 heure, suivie d'une phase d'élimination prolongée avec une demi-vie d'élimination terminale  $t_{1/2\gamma}$  de 146 heures. Aucune accumulation de la substance active n'a été observée dans le plasma après l'administration de doses multiples tous les 28 jours. Les phases de distribution précoce ( $\alpha$  et  $\beta$ , avec les demi-vies  $t_{1/2}$  précisées ci-dessus) reflètent vraisemblablement une absorption rapide dans l'os et une excrétion par voie rénale.

L'acide zolédronique n'est pas métabolisé et est éliminé sous forme inchangée par voie rénale. Au cours des 24 premières heures,  $39 \pm 16\%$  de la dose administrée sont récupérés dans les urines, le reste de la dose se liant principalement au tissu osseux. Cette absorption dans l'os est fréquente pour tous les bisphosphonates et est vraisemblablement une conséquence de l'analogie structurelle avec le pyrophosphate. Comme avec les autres bisphosphonates, le temps de rétention dans l'os de l'acide zolédronique est très long. Il est ensuite libéré très lentement du tissu osseux dans la circulation systémique et éliminé par voie rénale. La clairance corporelle totale est de  $5,04 \pm 2,5$  l/h, elle est indépendante de la dose et n'est pas influencée par le sexe, l'âge, la race ou le poids corporel. La variation inter- et intra-sujets de la clairance plasmatique de l'acide zolédronique a été respectivement de 36% et de 34%. L'augmentation de la durée de la perfusion de 5 à 15 minutes a entraîné une

diminution de 30% de la concentration d'acide zolédronique à la fin de la perfusion, mais elle n'a pas eu d'effet sur l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps.

#### Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Aucune étude d'interaction avec d'autres médicaments n'a été réalisée avec l'acide zolédronique. L'acide zolédronique n'étant pas métabolisé chez l'homme et la substance ayant peu ou pas d'activité inhibitrice des enzymes du cytochrome P450 par action directe et/ou par un mécanisme irréversible dépendant du métabolisme, il ne devrait pas réduire la clairance métabolique des substances métabolisées par les systèmes enzymatiques du cytochrome P450. L'acide zolédronique n'est pas fortement lié aux protéines plasmatiques (liaison d'environ 43 à 55%) et la liaison est indépendante de la concentration. Les interactions résultant du déplacement des médicaments à forte liaison protéique sont donc peu probables.

#### Populations particulières (voir rubrique 4.2)

##### *Insuffisance rénale*

La clairance rénale de l'acide zolédronique a été corrélée à la clairance de la créatinine, la clairance rénale représentant  $75 \pm 33\%$  de la clairance de la créatinine, avec une valeur moyenne de  $84 \pm 29$  ml/min (extrêmes : 22 ml/min et 143 ml/min) chez les 64 patients étudiés. Les légères augmentations de l'ASC<sub>(0-24h)</sub> observées, qui ont été d'environ 30 à 40% chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée par rapport aux patients avec une fonction rénale normale, et l'absence d'accumulation du médicament en cas d'administration de doses multiples, quelle que soit la fonction rénale, suggèrent qu'aucun ajustement de la dose d'acide zolédronique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ( $Cl_{cr} = 50-80$  ml/min) et modérée jusqu'à une clairance de la créatinine de 35 ml/min. L'utilisation d'acide zolédronique chez des patients présentant une altération sévère de la fonction rénale (clairance de la créatinine  $< 35$  ml/min) est contre-indiquée, en raison d'un risque plus élevé d'insuffisance rénale dans cette population.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

#### Toxicité aiguë

La dose intraveineuse unique non létale la plus forte a été de 10 mg/kg de poids corporel chez la souris et de 0,6 mg/kg chez le rat. Dans les études de perfusion unique chez le chien, la dose de 1,0 mg/kg (6 fois l'exposition thérapeutique humaine recommandée sur la base de l'ASC) administrée en 15 minutes a été bien tolérée sans effets rénaux.

#### Toxicité sub-chronique et chronique

Dans les études de perfusion intraveineuse, la tolérance rénale de l'acide zolédronique a été établie chez des rats ayant reçu six perfusions de 15 minutes de 0,6 mg/kg administrées à 3 jours d'intervalle (pour une dose cumulée correspondant à des niveaux d'ASC d'environ 6 fois l'exposition thérapeutique humaine), tandis que cinq perfusions intraveineuses de 15 minutes de 0,25 mg/kg administrées à intervalles de 2 à 3 semaines (pour une dose cumulée équivalant à 7 fois l'exposition thérapeutique humaine) ont été bien tolérées chez le chien. Dans les études de bolus intraveineux, la tolérance des doses a diminué avec la prolongation de la durée de l'étude : les doses de 0,2 et de 0,02 mg/kg par jour ont été bien tolérées pendant 4 semaines respectivement chez le rat et chez le chien, mais des doses de 0,01 mg/kg et 0,005 mg/kg seulement ont été bien tolérées respectivement chez le rat et chez le chien en cas d'administration pendant 52 semaines.

L'administration répétée à plus long terme pour des expositions cumulées dépassant sensiblement l'exposition maximale prévue chez l'homme a entraîné des effets toxicologiques au niveau d'autres organes, notamment des voies gastro-intestinales et du foie, et au niveau du site d'administration. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue. L'observation la plus fréquente dans les études de doses répétées a consisté en une augmentation de la spongiose primaire dans les métaphyses

des os longs chez les animaux en phase de croissance à presque toutes les doses, observation reflétant l'activité pharmacologique anti-résorption du produit.

### Toxicité pour la reproduction

Des études de tératologie ont été réalisées dans deux espèces, à chaque fois par administration sous-cutanée. Une tératogénicité a été observée chez le rat aux doses  $\geq 0,2$  mg/kg et s'est manifestée par des malformations externes, viscérales et squelettiques. Une dystocie a été observée à la dose la plus faible étudiée chez le rat (0,01 mg/kg de poids corporel). Aucun effet tératogène ou embryofœtal n'a été observé chez le lapin, même si une toxicité maternelle prononcée a été observée à la dose de 0,1 mg/kg en raison de la diminution des taux de calcémie.

### Mutagénicité et potentiel carcinogène

L'acide zolédronique ne s'est pas avéré mutagène dans les tests de mutagénicité et les études de carcinogénèse n'ont mis en évidence aucun élément en faveur d'un potentiel carcinogène.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Mannitol  
Citrates de sodium  
Eau pour préparations injectables.

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas entrer en contact avec des solutions contenant du calcium. Acide zolédronique Hospira ne doit pas être mélangé ou administré par voie intraveineuse avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

Poche non ouverte : 2 ans.

Après ouverture : 24 heures entre 2°C et 8°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Poches de 100 ml en polypropylène avec un site « twist-off » avec capuchon, dans un suremballage en polyester/polypropylène.

### Conditionnement

Acide zolédronique Hospira est présenté en boîte d'une poche.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Réservé à l'usage unique.

Seule une solution limpide, exempte de particules et de coloration doit être utilisée.

Si la solution a été réfrigérée, il faut attendre qu'elle revienne à température ambiante avant de l'administrer. Des conditions d'asepsie doivent être respectées lors de la préparation de la perfusion.

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**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgique

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

EU/1/12/800/004

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

Date de première autorisation: 19 novembre 2012

Date du dernier renouvellement : 24 août 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 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

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgique

## **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 réalisera les activités 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 minimisation du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de minimisation 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**

**CONDITIONNEMENT EXTÉRIEUR POUR 1 FLACON - CONDITIONNEMENT UNITAIRE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

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

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient aussi : mannitol, citrate de sodium et eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution à diluer pour perfusion  
4 mg/5 ml  
1 flacon

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse.  
Diluer avant utilisation.  
A usage unique.

**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

Stable pendant 24 heures entre 2°C et 8°C après dilution

**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**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgique

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

EU/1/12/800/001  
EU/1/12/800/002

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

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

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

Acide zolédronique Hospira 4 mg/5 ml (*apparaîtra dans une bulle colorée*), solution à diluer pour perfusion  
Voie IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

(*inclus dans la section 1*)

**6. AUTRES**

Diluer avant utilisation

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CONDITIONNEMENT EXTÉRIEUR POUR 1 POCHE - CONDITIONNEMENT UNITAIRE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Acide zolédronique Hospira 4 mg/100 ml, solution pour perfusion  
acide zolédronique

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Une poche contient 4 mg d'acide zolédronique (monohydraté).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient aussi : mannitol, citrate de sodium, eau pour préparations injectables et chlorure de sodium.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution pour perfusion  
4 mg/100 ml (*apparaîtra dans une bulle colorée*)  
1 poche

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse.  
A usage unique.

**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**

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

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

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgique

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

EU/1/12/800/003

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

**ÉTIQUETTE DE LA POCHE**

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

Acide zolédronique Hospira 4 mg/100 ml, solution pour perfusion  
acide zolédronique  
Voie intraveineuse

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

*(inclus dans la section 1)*

**6. AUTRES**

Pfizer Europe MA EEIG

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CONDITIONNEMENT EXTÉRIEUR POUR 1 POCHE - CONDITIONNEMENT UNITAIRE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Acide zolédronique Hospira 5 mg/100 ml, solution pour perfusion  
acide zolédronique

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque poche de 100 ml contient 5 mg d'acide zolédronique (monohydraté).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Mannitol, citrate de sodium et eau pour préparations injectables

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution pour perfusion

1 poche

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse.

A usage unique.

**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

Après ouverture : 24 heures entre 2°C et 8°C.

**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**

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

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgique

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

EU/1/12/800/004

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

**ÉTIQUETTE DE LA POCHE**

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

Acide zolédronique Hospira 5 mg/100 ml (*apparaîtra dans une bulle colorée*), solution pour perfusion  
acide zolédronique  
Voie intraveineuse

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

*(inclus dans la section 1)*

**6. AUTRES**

Pfizer Europe MA EEIG

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### Acide zolédronique Hospira 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 Hospira et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Acide zolédronique Hospira
3. Comment Acide zolédronique Hospira est-il utilisé
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Acide zolédronique Hospira
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce qu'Acide zolédronique Hospira et dans quel cas est-il utilisé

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

- **Pour prévenir les complications osseuses**, par 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 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 d'origine tumorale.

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

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

Votre médecin réalisera des tests sanguins avant le début du traitement par Acide zolédronique Hospira et contrôlera votre réponse au traitement à intervalles réguliers.

#### **Vous ne devez pas recevoir Acide zolédronique Hospira :**

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

#### **Avertissements et précautions**

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

- 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 Hospira.

- si vous avez **des soins dentaires** en cours ou si vous allez subir une chirurgie dentaire, informez votre dentiste que vous êtes traité(e) par Acide zolédronique Hospira et informez votre médecin de vos soins dentaires.

Pendant votre traitement par Acide zolédronique Hospira, 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.

Des taux réduits de calcium dans le sang (hypocalcémie), entraînant parfois des crampes musculaires, une peau sèche, une sensation de brûlure, ont été rapportés chez des patients traités par acide zolédronique. Des battements de cœur irréguliers (arythmies cardiaques), des convulsions, des spasmes et des secousses musculaires (tétanie) ont été rapportés à la suite d'une hypocalcémie grave. Dans certains cas, cette hypocalcémie est susceptible de mettre la vie en danger. Si vous constatez l'un de ces effets, prévenez votre médecin immédiatement. Si vous avez une hypocalcémie, elle doit être corrigée avant de débiter le traitement par Acide zolédronique Hospira. Des suppléments appropriés en calcium et en vitamine D vous seront prescrits.

### **Patients âgés de 65 ans et plus**

Acide zolédronique Hospira 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 de Acide zolédronique Hospira n'est pas recommandée chez les adolescents et les enfants de moins de 18 ans

### **Autres médicaments et Acide zolédronique Hospira**

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, 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 cancer du sang avec atteintes osseuses) ou tout autre médicament pouvant endommager vos reins.
- Tout autre 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 combinés de ces médicaments avec Acide zolédronique Hospira sont inconnus.
- Médicaments anti-angiogéniques (utilisés pour traiter des cancers), car une augmentation du risque d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) a été associée à l'administration concomitante de ces médicaments avec Acide zolédronique Hospira.

### **Grossesse et allaitement**

Vous ne devriez pas recevoir Acide zolédronique Hospira si vous êtes enceinte. Informez votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte.

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

Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament si vous êtes enceinte ou si 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 Hospira. 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 Hospira contient du sodium**

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

## **3. Comment Acide zolédronique Hospira est-il utilisé**

- Acide zolédronique Hospira doit être administré uniquement par des professionnels de santé expérimentés dans l'administration des bisphosphonates par voie intraveineuse, c'est-à-dire dans une veine (aussi appelée administration « IV »).
- 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, pharmacien ou infirmier/ère.

### **Quelle quantité d'Acide zolédronique Hospira 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 à la sévérité de votre problème rénal.

### **A quelle fréquence Acide zolédronique Hospira est-il administré**

- Si vous êtes traité(e) pour la prévention des complications osseuses liées à des métastases osseuses, Acide zolédronique Hospira vous sera administré en une perfusion toutes les trois à quatre 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 Hospira.

### **Comment Acide zolédronique Hospira est-il administré**

- Acide zolédronique Hospira est administré par goutte-à-goutte (perfusion) dans une veine qui doit durer au moins 15 minutes et doit être administré 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, sur prescription.

### **Si vous avez reçu plus d'Acide zolédronique Hospira 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 (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :**

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

**Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :**

- Douleur au niveau de la bouche, des dents et/ou de la mâchoire, gonflement, plaies non cicatrisées au niveau de la bouche ou de la mâchoire, écoulement, engourdissement ou sensation de lourdeur de la mâchoire, ou dent déchaussée. Ces symptômes pourraient être les signes de dommages 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 Hospira 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 avoir 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 (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :**

- 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 patient sur 10 000) :**

- Conséquences d'un taux de calcium bas : convulsions, engourdissement et tétanie (à la suite d'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 Hospira 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 (peut affecter plus d'1 personne sur 10) :**

- Taux faible de phosphate dans le sang.

**Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :**

- Maux de tête et syndrome grippal se manifestant par 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.
- Conjonctivite.
- Faible taux de globules rouges (anémie).

**Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :**

- Réactions d'hypersensibilité.
- Pression artérielle basse.
- Douleur dans la poitrine.
- Réactions cutanées (rougeurs ou gonflements) au site d'injection, éruption cutanée, démangeaisons.
- Hypertension artérielle, essoufflement, sensation vertigineuse, anxiété, troubles du sommeil, troubles du goût, tremblements, fourmillement ou engourdissement des mains ou des pieds, diarrhée, constipation, douleur abdominale, bouche sèche.
- Faible nombre 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, irritation de l'œil, sensibilité à la lumière.
- Sensation de froid soudaine avec évanouissement, faiblesse ou perte de connaissance.
- Difficultés à respirer avec sifflement ou toux.
- Urticaire.

**Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne 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 interstitielle pulmonaire (inflammation du tissu autour des alvéoles pulmonaires).
- 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 personne 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 Hospira**

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

**6. Contenu de l'emballage et autres informations****Ce que contient Acide zolédronique Hospira**

- La substance active d'Acide zolédronique Hospira 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 Hospira et contenu de l’emballage extérieur**  
Acide zolédronique Hospira se présente sous forme de solution à diluer (appelée « solution à diluer pour perfusion ») en flacon. Chaque flacon contient 4 mg d’acide zolédronique.  
Chaque boîte contient un flacon de solution à diluer.

**Titulaire de l’Autorisation de mise sur le marché**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgique

**Fabricant**

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgique

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

**BE/LU**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

**LT**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**BG**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**CZ**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

**DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**MT**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21 419 070/1/2

**DE**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**NL**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**EL**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**AT**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**ES**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**PL**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**FR**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**PT**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 55 00

**HR**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**IE**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**IS**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**IT**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**CY**

Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

**LV**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**RO**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**SI**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**SK**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**FI**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**SE**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**UK(Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

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

---

## INFORMATIONS POUR LE PROFESSIONNEL DE SANTE

### Comment préparer et administrer Acide zolédronique Hospira

- Pour préparer une solution pour perfusion contenant 4 mg d'acide zolédronique, diluer la solution d'Acide zolédronique Hospira (5,0 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 Hospira est nécessaire, prélever d'abord le volume approprié comme indiqué ci-dessous puis le diluer dans 100 ml de solution pour perfusion. Pour éviter des incompatibilités potentielles, la solution pour perfusion utilisée pour la dilution doit être soit une solution injectable de 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 Hospira 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 Hospira :

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.
  
- D'un point de vue microbiologique, la solution diluée pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Dans le cas où elle ne serait pas utilisée immédiatement, la durée et les conditions de stockage avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement 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 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 Hospira pour s'assurer qu'ils soient convenablement hydratés.
  
- Des études avec plusieurs types de tubulures à perfusion en chlorure de polyvinyle, polyéthylène et polypropylène n'ont montré aucune incompatibilité avec Acide zolédronique Hospira.
  
- Puisqu'aucune donnée n'est disponible sur la compatibilité d'Acide zolédronique Hospira avec d'autres substances administrées par voie intraveineuse, Acide zolédronique Hospira 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 Hospira ?

- Tenir Acide zolédronique Hospira hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser Acide zolédronique Hospira après la date de péremption mentionnée sur la boîte.
- Le flacon non ouvert ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
- Après ouverture, la solution pour perfusion diluée d'Acide zolédronique Hospira doit être utilisée immédiatement pour éviter toute contamination microbienne.

## Notice : Information de l'utilisateur

### Acide zolédronique Hospira 4 mg/100 ml, solution 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 Hospira et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Acide zolédronique Hospira
3. Comment Acide zolédronique Hospira est-il utilisé
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Acide zolédronique Hospira
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce qu'Acide zolédronique Hospira et dans quel cas est-il utilisé

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

- **Pour prévenir les complications osseuses**, par 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 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 d'origine tumorale.

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

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

Votre médecin réalisera des tests sanguins avant le début du traitement par Acide zolédronique Hospira et contrôlera votre réponse au traitement à intervalles réguliers.

#### **Vous ne devez pas recevoir Acide zolédronique Hospira :**

- si vous allaitez.
- si vous êtes allergique à l'acide zolédronique, à un autre bisphosphonate (le groupe de substances auquel appartient l'acide zolédronique) 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 Hospira :

- 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 Hospira.

- si vous avez **des soins dentaires** en cours ou si vous allez subir une chirurgie dentaire, informez votre dentiste que vous êtes traité(e) par Acide zolédronique Hospira et informez votre médecin de vos soins dentaires.

Pendant votre traitement par Acide zolédronique Hospira, 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.

Des taux réduits de calcium dans le sang (hypocalcémie), entraînant parfois des crampes musculaires, une peau sèche, une sensation de brûlure, ont été rapportés chez des patients traités par acide zolédronique. Des battements de cœur irréguliers (arythmies cardiaques), des convulsions, des spasmes et des secousses musculaires (tétanie) ont été rapportés à la suite d'une hypocalcémie grave. Dans certains cas, cette hypocalcémie est susceptible de mettre la vie en danger. Si vous constatez l'un de ces effets, prévenez votre médecin immédiatement. Si vous avez une hypocalcémie, elle doit être corrigée avant de débiter le traitement par Acide zolédronique Hospira. Des suppléments appropriés en calcium et en vitamine D vous seront prescrits.

### **Patients âgés de 65 ans et plus**

Acide zolédronique Hospira peut être administré aux 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 Hospira n'est pas recommandée chez les adolescents et les enfants de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et Acide zolédronique Hospira**

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, 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 cancer du sang avec atteintes osseuses) ou tout autre médicament pouvant endommager vos reins.
- Tout autre 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 combinés de ces médicaments pris en association avec Acide zolédronique Hospira sont inconnus.
- Médicaments anti-angiogéniques (utilisés pour traiter des cancers), car une augmentation du risque d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) a été associée à l'administration concomitante de ces médicaments avec Acide zolédronique Hospira.

### **Grossesse et allaitement**

Vous ne devriez pas recevoir Acide zolédronique Hospira si vous êtes enceinte. Informez votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte.

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

Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament si vous êtes enceinte ou si 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 Hospira. 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 Hospira contient du sodium**

Ce médicament contient 360 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par dose. Cela équivaut à 18 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

## **3. Comment Acide zolédronique Hospira est-il utilisé**

- Acide zolédronique Hospira doit être administré uniquement 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, pharmacien ou infirmier/ère.

### **Quelle quantité d'Acide zolédronique Hospira 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 à la sévérité de votre problème rénal.

### **A quelle fréquence Acide zolédronique Hospira est-il administré**

- Si vous êtes traité(e) pour la prévention des complications osseuses liées à des métastases osseuses, Acide zolédronique Hospira vous sera administré en une perfusion toutes les trois à quatre 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 Hospira.

### **Comment Acide zolédronique Hospira est-il administré**

- Acide zolédronique Hospira est administré par goutte-à-goutte (perfusion) dans une veine qui doit durer au moins 15 minutes et doit être administré 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, sur prescription.

### **Si vous avez reçu plus d'Acide zolédronique Hospira 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 (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :**

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

##### **Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :**

- Douleur au niveau de la bouche, des dents et/ou de la mâchoire, gonflement, plaies non cicatrisées au niveau de la bouche ou de la mâchoire, écoulement, engourdissement ou sensation de lourdeur de la mâchoire, ou dent déchaussée. Ces symptômes pourraient être les signes de dommages 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 Hospira 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 avoir 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 (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :**

- 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 patient sur 10 000) :**

- Conséquences d'un taux de calcium bas : convulsions, engourdissement et tétanie (à la suite d'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 l'Acide zolédronique Hospira 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 (peut affecter plus d'1 personne sur 10) :**

- Taux faible de phosphate dans le sang.

##### **Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :**

- Maux de tête et syndrome grippal se manifestant par 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.
- Conjonctivite.
- Faible taux de globules rouges (anémie).

**Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :**

- Réactions d'hypersensibilité.
- Pression artérielle basse.
- Douleur dans la poitrine.
- Réactions cutanées (rougeurs ou gonflements) au site d'injection, éruption cutanée, démangeaisons.
- Hypertension artérielle, essoufflement, sensation vertigineuse, anxiété, troubles du sommeil, troubles du goût, tremblements, fourmillement ou engourdissement des mains ou des pieds, diarrhée, constipation, douleur abdominale, bouche sèche.
- Faible nombre 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, irritation de l'œil, sensibilité à la lumière.
- Sensation de froid soudaine avec évanouissement, faiblesse ou perte de connaissance.
- Difficultés à respirer avec sifflement ou toux.
- Urticaire.

**Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne 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 interstitielle pulmonaire (inflammation du tissu autour des alvéoles pulmonaires).
- 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 personne 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 Hospira**

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

**6. Contenu de l'emballage et autres informations**

**Ce que contient Acide zolédronique Hospira**

- La substance active d'Acide zolédronique Hospira 4 mg/100 ml, solution pour perfusion est l'acide zolédronique. Chaque poche de 100 ml de solution contient 4 mg d'acide zolédronique (monohydraté).  
Un ml de solution contient 0,04 mg d'acide zolédronique (monohydraté).
- Les autres composants sont le mannitol, le citrate de sodium, le chlorure de sodium et l'eau pour préparations injectables (voir rubrique 2, Acide zolédronique Hospira 4 mg/100 ml, solution pour perfusion contient du sodium).

### **Comment se présente Acide zolédronique Hospira et contenu de l'emballage extérieur**

Acide zolédronique Hospira est une solution transparente et incolore qui se présente sous forme de solution pour perfusion en poche en plastique de 100 ml prête à l'emploi.  
Chaque boîte contient une poche contenant 4 mg d'acide zolédronique.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgique

### **Fabricant**

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgique

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

#### **BE/LU**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

#### **LT**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

#### **BG**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

#### **CZ**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-1111

#### **HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

#### **DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

#### **MT**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21 419 070/1/2

#### **DE**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

#### **NL**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

#### **EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

#### **NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**EL**  
Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**ES**  
Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**FR**  
Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**HR**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**IE**  
Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**IS**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**IT**  
Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**CY**  
Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

**LV**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**AT**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**PL**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**PT**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 55 00

**RO**  
Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**SI**  
Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**SK**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**FI**  
Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**SE**  
Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**UK (Northern Ireland)**  
Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

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

---

## INFORMATIONS POUR LE PROFESSIONNEL DE SANTE

### Comment préparer et administrer Acide zolédronique Hospira

- Acide zolédronique Hospira 4 mg/100 ml, solution pour perfusion contient 4 mg d'acide zolédronique dans 100 ml d'une solution pour perfusion prête à l'emploi pour les patients ayant une fonction rénale normale.
- 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.
- D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas où il ne serait pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation 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 ne doit pas être diluée ou mélangée avec d'autres solutions pour perfusion. Elle est administrée en une seule perfusion 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 Hospira pour s'assurer qu'ils soient convenablement hydratés.
- Acide zolédronique Hospira 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 ayant 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 CLcr initiale  $\leq 60$  ml/min, se référer au Tableau 1 ci-dessous. Retirer de la poche le volume de solution d'Acide zolédronique Hospira indiqué avant administration.

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

Clairance de la créatinine initiale (ml/min)	Retirer le volume suivant d'Acide zolédronique Hospira 4 mg/100 ml, solution pour perfusion (ml)	Dose ajustée (mg d'acide zolédronique dans 100 ml)*
50-60	12,0	3,5
40-49	18,0	3,3
30-39	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 CLcr = 75 ml/min). L'objectif étant que chez les patients avec atteinte rénale, les doses réduites permettent d'obtenir la même ASC que celle observée chez des patients avec une clairance de la créatinine de 75 ml/min

- Des études avec plusieurs types de tubulures à perfusion en chlorure de polyvinyle, polyéthylène et polypropylène n'ont montré aucune incompatibilité avec Acide zolédronique Hospira.
- Puisqu'aucune donnée n'est disponible sur la compatibilité d'Acide zolédronique Hospira avec d'autres substances administrées par voie intraveineuse, Acide zolédronique Hospira 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 Hospira**

- Tenir Acide zolédronique Hospira hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser Acide zolédronique Hospira après la date de péremption mentionnée sur la boîte.
- La poche ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
- Après ouverture de la poche, le produit doit être utilisé immédiatement pour éviter une contamination microbienne.

## Notice : Information de l'utilisateur

### Acide zolédronique Hospira 5 mg/100 ml, solution 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 Hospira et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Acide zolédronique Hospira
3. Comment Acide zolédronique Hospira est-il utilisé
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Acide zolédronique Hospira
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

Acide zolédronique Hospira contient une substance active appelée l'acide zolédronique. Il appartient à la classe de médicaments appelés bisphosphonates et il est utilisé pour traiter la maladie de Paget chez l'adulte.

Il est normal que le tissu osseux ancien se résorbe et soit remplacé par de l'os nouveau. Ce procédé est appelé le remodelage osseux. Dans la maladie de Paget, le remodelage osseux est trop rapide et l'os nouveau se forme de façon désordonnée, ce qui le rend plus faible que l'os normal. Si la maladie n'est pas traitée, les os se déforment, deviennent douloureux et peuvent se casser. Acide zolédronique Hospira agit en permettant un retour à la normale du procédé de remodelage, en assurant une formation normale de l'os et en restaurant la solidité des os.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Acide zolédronique Hospira ?

Avant de recevoir Acide zolédronique Hospira, suivez attentivement toutes les instructions qui vous sont données par votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

##### **Vous ne devez pas recevoir Acide zolédronique Hospira :**

- si vous êtes allergique à l'acide zolédronique, à un autre bisphosphonate ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez une hypocalcémie (cela signifie un taux de calcium sanguin trop faible).
- si vous avez de graves problèmes rénaux.
- si vous êtes enceinte.
- si vous allaitez.

##### **Avertissements et précautions**

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

- si vous êtes traité(e) par un médicament qui contient de l'acide zolédronique, qui est également la substance active de Acide Zolédronique Hospira (l'acide zolédronique est utilisé chez les patients adultes présentant certains types de cancers afin de prévenir les complications osseuses ou pour réduire la quantité de calcium).

- si vous avez un problème aux reins ou si vous en avez eu.
- si vous ne pouvez pas prendre chaque jour une supplémentation en calcium.
- si vous avez déjà subi une intervention chirurgicale de certaines ou de toutes les glandes parathyroïdes au niveau du cou.
- si vous avez déjà subi une ablation d'une partie de votre intestin.

Un effet indésirable appelé ostéonécrose de la mâchoire (lésions osseuses de la mâchoire) a été rapporté après commercialisation chez des patients recevant de l'acide zolédronique dans le traitement de l'ostéoporose. Les ostéonécroses de la mâchoire peuvent également survenir après l'arrêt du traitement.

Il est important d'essayer de prévenir le développement des ostéonécroses de la mâchoire car c'est une affection douloureuse qui peut être difficile à traiter. Certaines précautions doivent être suivies dans le but de réduire le risque de développer une ostéonécrose de la mâchoire.

Avant de recevoir votre traitement par Acide zolédronique Hospira, informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si :

- vous présentez des problèmes au niveau de votre bouche ou de vos dents tels qu'une mauvaise santé dentaire, des maladies des gencives, ou si une extraction dentaire est prévue.
- vous ne recevez pas de soins dentaires réguliers ou n'avez pas eu un bilan dentaire depuis longtemps.
- vous êtes fumeur (car cela peut augmenter le risque de problèmes dentaires).
- vous avez déjà été traité avec un bisphosphonate (utilisé pour traiter ou prévenir des troubles osseux).
- vous prenez des médicaments appelés corticoïdes (tels que la prednisolone ou la dexaméthasone).
- vous avez un cancer.

Votre médecin peut vous demander de faire un examen dentaire avant de commencer le traitement par Acide zolédronique Hospira.

Pendant votre traitement par Acide zolédronique Hospira, vous devez maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire (y compris un brossage régulier des dents) et suivre des examens dentaires réguliers. Si vous portez des prothèses dentaires, vous devez vous assurer qu'elles s'adaptent correctement. Si vous êtes sous traitement dentaire ou allez subir une chirurgie dentaire (telle que des extractions dentaires), informez votre médecin de votre traitement dentaire et informez votre dentiste que vous êtes traité(e) par Acide zolédronique Hospira. 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'une ostéonécrose de la mâchoire.

### **Examen de surveillance**

Votre médecin doit faire réaliser un examen sanguin afin de vérifier votre fonction rénale (taux de créatinine) avant chaque administration d'Acide zolédronique Hospira. Il est important pour vous de boire au moins 2 verres de liquide (par exemple de l'eau), dans les quelques heures précédant l'administration d'Acide zolédronique Hospira, comme demandé par votre professionnel de santé.

### **Enfants et adolescents**

Acide zolédronique Hospira n'est pas recommandé chez les patients âgés de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et Acide zolédronique Hospira**

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris les médicaments sans ordonnance.

Il est important que votre médecin soit informé de tous les médicaments que vous prenez, particulièrement si vous prenez des médicaments connus comme étant nuisibles pour vos reins (par

exemple aminosides) ou diurétiques (médicament éliminant l'eau) qui peuvent entraîner une déshydratation.

### **Grossesse et allaitement**

Vous ne devez pas recevoir Acide zolédronique Hospira si vous êtes enceinte, si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse.

Demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre ce médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Si vous vous sentez pris de vertiges pendant le traitement par Acide zolédronique Hospira, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux.

### **Acide zolédronique Hospira contient du sodium.**

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

## **3. Comment Acide zolédronique Hospira est-il utilisé**

Suivez attentivement les instructions données par votre médecin ou votre infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin ou infirmier/ère en cas de doute.

Pour le traitement de la maladie de Paget, Acide zolédronique Hospira doit uniquement être prescrit par des médecins expérimentés dans le traitement de cette pathologie.

La dose habituelle est de 5 mg, administrée en une perfusion intraveineuse initiale par votre médecin ou votre infirmier/ère. Cette perfusion durera au moins 15 minutes. Acide zolédronique Hospira peut agir pendant plus d'un an, et votre médecin vous indiquera si vous avez besoin d'être traité à nouveau.

Votre médecin peut vous conseiller de prendre un apport supplémentaire de calcium et de vitamine D (par exemple sous forme de comprimés) pendant au moins les 10 premiers jours qui suivent l'administration d'Acide zolédronique Hospira. Il est important de suivre attentivement son conseil afin de prévenir une trop grande diminution du taux de calcium dans le sang au cours de la période suivant la perfusion. Votre médecin vous informera des symptômes liés à l'hypocalcémie.

### **Acide zolédronique Hospira avec des aliments et boissons**

Assurez-vous de boire suffisamment (au moins 1 ou 2 verres) avant et après le traitement par Acide zolédronique Hospira, selon les instructions de votre médecin. Ceci aidera à prévenir une déshydratation. Vous pouvez manger normalement le jour du traitement par Acide zolédronique Hospira. Ceci est particulièrement important chez les patients qui prennent des diurétiques (médicament éliminant l'eau) et chez les personnes âgées (65 ans ou plus).

### **Si vous oubliez une dose d'Acide zolédronique Hospira**

Contactez dès que possible votre médecin ou l'hôpital pour planifier un nouveau rendez-vous.

### **Avant d'arrêter le traitement par Acide zolédronique Hospira**

Si vous envisagez d'arrêter le traitement par Acide zolédronique Hospira, veuillez vous rendre à votre prochain rendez-vous et en discuter avec votre médecin. Votre médecin vous conseillera et décidera pendant combien de temps vous devez être traité(e) par Acide zolédronique Hospira.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

#### **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. Dans la plupart des cas, aucun traitement spécifique n'est requis.

Les effets indésirables liés à la première perfusion sont très fréquents (survenant chez plus de 30% des patients) mais sont moins fréquents lors des perfusions suivantes. La majorité des effets indésirables, tels que fièvre et frissons, douleurs dans les muscles ou articulations et maux de tête, surviennent lors des trois premiers jours suivant l'administration d'Acide zolédronique Hospira. Les symptômes sont généralement légers à modérés et disparaissent dans les trois jours. Votre médecin peut vous conseiller de prendre un médicament contre la douleur tel que l'ibuprofène ou le paracétamol afin de réduire ces effets indésirables. Le risque de ressentir ces effets indésirables diminue avec les doses suivantes d'Acide zolédronique Hospira.

##### **Certains effets indésirables peuvent être graves**

###### **Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)**

Des irrégularités du rythme cardiaque (fibrillation auriculaire) ont été observées chez les patientes recevant de l'acide zolédronique dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Il n'est pas clairement établi à ce jour que l'acide zolédronique entraîne ces irrégularités du rythme cardiaque mais en cas de survenue des ces symptômes après avoir reçu Acide zolédronique Hospira, vous devez en faire part à votre médecin.

###### **Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)**

Gonflement, rougeur, douleurs et démangeaisons au niveau des yeux ou sensibilité oculaire à la lumière.

###### **Très rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)**

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.

###### **Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**

Douleurs au niveau de la bouche et/ou de la mâchoire, gonflement ou non cicatrisation des plaies dans la bouche ou la mâchoire, écoulement, engourdissement ou sensation de lourdeur dans la mâchoire ou déchaussement d'une dent. Ce pourrait être les signes d'une atteinte de l'os de la mâchoire (ostéonécrose). Informez immédiatement votre médecin et votre dentiste si vous présentez l'un de ces symptômes pendant votre traitement par Acide zolédronique Hospira ou après l'arrêt du traitement.

Des troubles rénaux (par exemple, diminution du volume d'urine) peuvent survenir. Votre médecin doit faire réaliser un examen sanguin afin de vérifier votre fonction rénale avant chaque administration d'Acide zolédronique Hospira. Il est important pour vous de boire au moins 2 verres de liquide (par exemple de l'eau), dans les quelques heures précédant l'administration d'Acide zolédronique Hospira, comme demandé par votre professionnel de santé.

Si vous présentez l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessus, vous devez contacter immédiatement votre médecin.

##### **Acide zolédronique Hospira peut également avoir d'autres effets indésirables**

###### **Très fréquent (peut affecter plus de 1 personne sur 10) :**

Fièvre.

###### **Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :**

Maux de tête, vertiges, nausées, vomissements, diarrhée, douleur dans les muscles, douleurs au niveau des os et/ou des articulations, douleur dans le dos, les bras ou les jambes, syndrome pseudo-grippal (par exemple fatigue, frissons, douleurs musculaires et articulaires), frissons, sensation de fatigue ou manque d'intérêt, faiblesse, douleur, sensation d'inconfort ou d'indisposition, gonflement et/ou une douleur au point d'injection.

Chez les patients atteints de la maladie de Paget, des symptômes liés à un faible taux de calcium dans le sang, tels que spasmes musculaires, ou engourdissement ou sensation de fourmillements, particulièrement autour de la bouche ont été rapportés.

**Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :**

Grippe, infections des voies respiratoires supérieures, diminution du nombre de globules rouges, perte d'appétit, insomnie, somnolence pouvant induire une diminution de la vigilance et de la perception, sensation de fourmillements ou engourdissement, fatigue extrême, tremblements, perte de connaissance temporaire, infection oculaire ou irritation ou inflammation au niveau des yeux avec douleur et rougeur, étourdissement, augmentation de la pression artérielle, bouffées avec rougeur cutanée, toux, difficultés respiratoires, embarras gastrique, douleur abdominale, constipation, bouche sèche, brûlures d'estomac, éruptions cutanées, transpiration excessive, démangeaisons, rougeur de la peau, douleur au niveau du cou, raideur des muscles, des os et/ou des articulations, gonflement articulaire, spasmes musculaires, douleur au niveau des épaules, douleur au niveau des muscles thoraciques et de la cage thoracique, inflammation articulaire, faiblesse musculaire, tests de la fonction rénale anormaux, miction fréquente anormale, gonflement des mains, des chevilles ou des pieds, soif, douleur dentaire, troubles du goût.

**Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)**

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. Des taux bas de phosphate dans le sang.

**Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**

Réactions allergiques sévères incluant une sensation de vertige et des difficultés respiratoires, gonflement principalement du visage et de la gorge, diminution de la pression artérielle, déshydratation secondaire à des réactions de phase aiguë (symptômes post-administration tels que fièvre, vomissements et diarrhées).

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou 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 Hospira ?**

Votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère sait dans quelles conditions conserver correctement Acide zolédronique Hospira.

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la poche après EXP.
- Une poche non ouverte ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
- Après ouverture de la poche, le produit doit être utilisé immédiatement afin d'éviter une contamination microbienne. Si l'utilisation n'est pas immédiate, les durées et les conditions de conservation avant l'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures, à une température comprise entre 2°C et 8°C. Avant l'administration, il faut laisser la solution réfrigérée atteindre la température ambiante.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Acide zolédronique Hospira 5 mg/100 ml, solution pour perfusion

- La substance active est l'acide zolédronique. Chaque poche de 100 ml de solution contient 5 mg d'acide zolédronique anhydre (monohydraté).  
Un ml de solution contient 0,05 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 Hospira et contenu de l'emballage extérieur

Acide zolédronique Hospira est une solution transparente et incolore qui se présente sous forme de solution pour perfusion en poche en plastique de 100 ml prête à l'emploi. Chaque boîte contient une poche.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgique

### Fabricant

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgique

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

#### BE/LU

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

#### LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

#### BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

#### CZ

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

#### HU

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

#### DK

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

#### MT

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21 419 070/1/2

#### DE

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

#### NL

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

#### EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

#### NO

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**EL**  
Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**ES**  
Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**FR**  
Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**HR**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**IE**  
Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**IS**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**IT**  
Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**CY**  
Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

**LV**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**AT**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**PL**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**PT**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 55 00

**RO**  
Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**SI**  
Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**SK**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**FI**  
Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**SE**  
Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**UK (Northern Ireland)**  
Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

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

---

## **INFORMATIONS POUR LE PROFESSIONNEL DE SANTÉ**

### **Comment préparer et administrer Acide zolédronique Hospira**

- Acide zolédronique Hospira est prêt à l'emploi.

Réservé à un usage unique. Toute solution non utilisée doit être éliminée. Seule une solution limpide, sans particule et sans coloration doit être utilisée. Acide zolédronique Hospira ne doit pas être mélangé ou administré par voie intraveineuse avec un autre médicament, et doit être administré par une ligne de perfusion ventilée séparée, à vitesse de perfusion constante. La durée de perfusion ne doit pas être inférieure à 15 minutes. Acide zolédronique Hospira ne doit pas entrer en contact avec des solutions contenant du calcium. Si la solution a été réfrigérée, il faut attendre qu'elle revienne à une température ambiante avant de l'administrer. Des conditions d'asepsie doivent être respectées lors de la préparation de la perfusion. La perfusion doit être effectuée selon les procédures médicales standards.

### **Comment conserver Acide zolédronique Hospira**

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la poche après EXP.
- Avant ouverture, la poche ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
- Après ouverture de la poche, le produit doit être utilisé immédiatement afin d'éviter une contamination microbienne. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température de 2°C à 8°C. Il faut attendre que la solution réfrigérée revienne à température ambiante avant de l'administrer.