

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

Ce médicament n'est plus autorisé

## 1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Acide zolédronique Teva Generics 5 mg solution pour perfusion en flacons

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 5 mg d'acide zolédronique (monohydraté).

Chaque ml de la solution contient 0,05 mg d'acide zolédronique (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

- l'ostéoporose post-ménopausique
- l'ostéoporose masculine chez l'adulte

chez les patients à risque élevé de fractures, notamment chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré.

Traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale

- chez les femmes ménopausées
- chez les hommes adultes

à risque élevé de fractures.

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. Cela est particulièrement important pour les patients âgés 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.

#### Ostéoporose

Pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, de l'ostéoporose masculine et le traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale, la dose recommandée est une perfusion intraveineuse de 5 mg d'acide zolédronique, administrée une fois par an.

La durée optimale du traitement par bisphosphonates pour l'ostéoporose n'a pas été établie. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement au cas par cas en fonction des

bénéfices et des risques potentiels de l'acide zolédronique, particulièrement après 5 ans ou plus de traitement.

Chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré, il est recommandé de réaliser l'administration d'acide zolédronique 2 semaines au moins après l'intervention sur la fracture (voir rubrique 5.1). Chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente, secondaire à un traumatisme modéré, une dose d'attaque de 50 000 à 120 000 UI de vitamine D administrée par voie orale ou par voie intramusculaire est recommandée avant la première injection d'acide zolédronique.

#### Maladie de Paget

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 unique perfusion intraveineuse 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 (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*

La sécurité et l'efficacité d'acide zolédronique chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

##### *Voie intraveineuse*

L'acide zolédronique (5 mg dans 100 ml de solution prête à l'emploi) est administré par perfusion et à vitesse constante. Le temps de la perfusion ne doit pas être inférieur à 15 minutes. Pour des informations sur la perfusion d'Acide Zolédronique Teva Generics, voir rubrique 6.6.

### **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 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 risques 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-dessous.

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.
- 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 précautions 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 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 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 osseuse 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 acide zolédronique (voir rubrique 4.8).

#### Ostéonécrose de la mâchoire

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés chez des patients traités par l'acide zolédronique. Plusieurs cas rapportés ont été associés à des interventions dentaires telles qu'une extraction dentaire. Un examen dentaire avec des soins dentaires préventifs appropriés devra être pris en considération avant l'instauration d'un traitement par bisphosphonates chez des patients présentant des facteurs de risque associés (par exemple : cancer, chimiothérapie, médicaments anti-angiogéniques, corticoïdes ou mauvaise hygiène buccale). Au cours du traitement, ces patients devraient éviter dans la mesure du possible toute intervention dentaire invasive. 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 des interventions dentaires, il n'y a pas de donnée disponible suggérant que l'arrêt du traitement par bisphosphonates diminuerait le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. L'appréciation clinique du médecin traitant devrait orienter la prise en charge de chaque patient en se basant sur l'évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

#### 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.

#### Général

D'autres produits contenant de l'acide zolédronique comme substance active sont disponibles pour des indications dans l'oncologie. Les patients traités par acide zolédronique ne doivent pas être traités par ces produits ou par un autre bisphosphonate de manière concomitante, car les effets associés de ces médicaments ne sont pas connus.

L'incidence des symptômes post-administration survenant dans les trois premiers jours suivant l'administration d'acide zolédronique peut être diminuée en administrant du paracétamol ou de l'ibuprofène peu après l'administration d'acide zolédronique.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par 100 ml, c.-à-d. qu'il 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 aminosides ou 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**

##### Grossesse

L'acide zolédronique est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'acide zolédronique chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal 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

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

##### Femmes en âge d'avoir des enfants

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

##### 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 pendant ou autour de la période de l'accouchement, 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 les humains.

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

L'acide zolédronique n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable 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 ou à utiliser des machines, bien qu'aucune étude spécifique n'ait été réalisée.

#### **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% après la première, deuxième et troisième perfusion respectivement. L'incidence individuelle de ces effets indésirables après la première administration

était : fièvre (17,1%), myalgie (7,8%), syndrome pseudo-grippal (6,7%), arthralgie (4,8%) et céphalée (5,1%). L'incidence de ces effets a diminué nettement avec les doses successives annuelles d'acide zolédronique. La majorité de ces effets est survenue dans les trois premiers jours suivant l'administration d'acide zolédronique, a été d'intensité légère à modérée et a disparu dans les trois jours suivant leur survenue. Le pourcentage de patients présentant des effets indésirables était respectivement de 19,5%, 10,4%, 10,7% après la première, deuxième et troisième perfusion, dans une étude de plus petite taille où un traitement préventif contre la survenue des effets indésirables avait été utilisé.

Dans l'étude pivot HORIZON-PFT (ostéoporose post-ménopausique) (voir rubrique 5.1), l'incidence globale des fibrillations auriculaires a été de 2,5% (96 des 3 862) et de 1,9% (75 des 3 852) chez les patients recevant respectivement de l'acide zolédronique et le placebo. Le taux de fibrillations auriculaires classé comme événements indésirables graves était de 1,3% (51 sur 3 862) chez les patientes traitées par de l'acide zolédronique comparé à 0,6% (22 sur 3 852) chez les patientes recevant le placebo. Le mécanisme de l'augmentation de cette incidence des fibrillations auriculaires n'est pas connu. Dans les études HORIZON-PFT et HORIZON-RFT (étude après fracture de hanche), l'incidence globale des fibrillations auriculaires a été comparable entre le groupe recevant de l'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 recevant de l'acide zolédronique et de 0,8% pour le groupe placebo.

#### 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**

<b><i>Infections et infestations</i></b>	<i>Peu fréquent</i>	Grippe, rhinopharyngite
<b><i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i></b>	<i>Peu fréquent</i>	Anémie
<b><i>Affections du système immunitaire</i></b>	<i>Fréquence indéterminée**</i>	Réactions d'hypersensibilité incluant de rares cas de bronchoconstriction, urticaire et angioedème et de très rares cas de réaction ou de choc anaphylactique
<b><i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i></b>	<i>Fréquent</i>	Hypocalcémie*
	<i>Peu fréquent</i>	Anorexie, diminution de l'appétit
<b><i>Affections psychiatriques</i></b>	<i>Peu fréquent</i>	Insomnie
<b><i>Affections du système nerveux</i></b>	<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 inflammation oculaire
<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> <i>Peu fréquent</i>	Nausées, vomissements, diarrhées Dyspepsie, douleur abdominale haute, douleur abdominale, reflux gastro-oesophagien, constipation, sécheresse buccale, oesophagite, douleur dentaire, gastrite <sup>#</sup>
<b><i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i></b>	<i>Peu fréquent</i>	Eruption cutanée, hyperhidrose, prurit, érythème
<b><i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i></b>	<i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>  <i>Rare</i>  <i>Fréquence indéterminée**</i>	Myalgies, arthralgies, douleurs osseuses, douleurs rachidiennes, douleurs au niveau des extrémités Cervicalgies, raideur musculo-squelettique, gonflement articulaire, spasmes musculaires, douleurs de l'épaule, douleurs thoraciques musculo-squelettiques, douleurs musculo-squelettiques, raideur articulaire, arthrite, faiblesse musculaire Fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires † (effets indésirables de classe des bisphosphonates) 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>  <i>Fréquence indéterminée**</i>	Augmentation de la créatinémie, pollakiurie, protéinurie Altération de la fonction rénale. Des 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 que 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><i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i></b>	<i>Très fréquent</i> <i>Fréquent</i>  <i>Peu fréquent</i>  <i>Fréquence indéterminée**</i>	Fièvre Syndrome pseudo-grippal, frissons, fatigue, asthénie, douleurs, malaise, réaction au site de perfusion Œdème périphérique, soif, réaction inflammatoire aiguë, douleur thoracique d'origine non-cardiaque Déshydratation secondaire à des symptômes post-administration tels que fièvre, vomissements et diarrhées
<b><i>Investigations</i></b>	<i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	Augmentation de la protéine C réactive Hypocalcémie



- 
- # Observé chez des patients prenant un traitement corticoïde concomitant.
  - \* Fréquent en cas de maladie de Paget uniquement. Pour l'hypocalcémie voir ci-dessous.
  - \*\* 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

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 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, etc.). 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 de 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 résolutive.

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 de l'acide zolédronique comparé à 21% des patients traités avec de 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 (étude PFT), dans l'étude sur la prévention des fractures cliniques après fracture de hanche (étude RFT) ainsi que dans les études de la maladie de Paget (voir également rubrique 4.2). Dans l'étude RFT, la majorité des patients a reçu une dose de charge en vitamine D avant l'administration d'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, des réactions locales au site de perfusion, telles qu'une rougeur, un gonflement et/ou une douleur (0,7%), ont été observées après l'administration d'acide zolédronique.

#### *Ostéonécrose de la mâchoire*

Des cas d'ostéonécrose (principalement de la mâchoire) ont été peu fréquemment rapportés, principalement chez des patients atteints d'un cancer et traités par bisphosphonates, dont l'acide zolédronique. Beaucoup d'entre eux présentaient des signes d'infection locale y compris une ostéomyélite. La majorité des cas concerne des patients atteints d'un cancer et ayant subi une

extraction dentaire ou d'autres chirurgies dentaires. L'ostéonécrose de la mâchoire présente de multiples facteurs de risque bien documentés incluant le diagnostic d'un cancer, les traitements associés (par exemple : chimiothérapie, médicaments anti-angiogéniques radiothérapie, corticothérapie) et des affections associées (par exemple : anémie, troubles de la coagulation, infection, maladie buccale préexistante). Il est prudent d'éviter une chirurgie dentaire dont la guérison pourrait être retardée (voir rubrique 4.4). Au cours d'une vaste étude clinique réalisée chez 7 736 patientes, une ostéonécrose de la mâchoire a été observée chez une patiente traitée par de l'acide zolédronique et chez une patiente traitée par le placebo. Dans les deux cas, l'évolution a été favorable.

#### 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).

#### 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 de 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 l'ostéoporose post-ménopausique (PFT)

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'acide zolédronique 5 mg une fois par an pendant 3 années consécutives ont été démontrées chez des femmes ménopausées (7 736 femmes âgées de 65 à 89 ans) ayant : soit une densité minérale osseuse (DMO) équivalente à un T-score du col du fémur  $\leq -1,5$  et au moins deux fractures vertébrales légères ou une modérée prévalente ; soit un T-score du col du fémur  $\leq -2,5$ , avec ou sans fracture vertébrale prévalente. 85% des patients n'avaient jamais reçu de bisphosphonates. Les femmes qui ont fait l'objet d'une évaluation pour l'incidence des fractures vertébrales n'ont reçu aucun traitement anti-ostéoporotique concomitant, alors que ces traitements étaient autorisés chez les femmes ayant participé aux évaluations des fractures de hanche et de toutes les fractures cliniques. Les traitements anti-ostéoporotiques concomitants incluaient : calcitonines, raloxifène, tamoxifène, traitement hormonal de substitution, tibolone ; mais excluaient les autres bisphosphonates. Toutes les femmes ont reçu 1 000 à 1 500 mg de calcium élément et 400 à 1 200 UI de vitamine D quotidiennement.

#### *Effets sur les fractures vertébrales morphométriques*

L'acide zolédronique réduit significativement l'incidence d'une nouvelle fracture vertébrale ou plus, sur une période de trois ans, et ceci dès la première année (voir Tableau 2).

**Tableau 2 Efficacité sur les fractures vertébrales à 12, 24 et 36 mois**

Résultat	Acide Zolédronique (%)	Placebo (%)	Réduction absolue de l'incidence des fractures en % (IC)	Réduction relative de l'incidence des fractures en % (IC)
Au moins une nouvelle fracture vertébrale (0-1 an)	1,5	3,7	2,2 (1,4 - 3,1)	60 (43 - 72)**
Au moins une nouvelle fracture vertébrale (0-2 ans)	2,2	7,7	5,5 (4,4 - 6,6)	71 (62 - 78)**
Au moins une nouvelle fracture vertébrale (0-3 ans)	3,3	10,9	7,6 (6,3 - 9,0)	70 (62 - 76)**

\*\* p < 0,0001

Chez les patientes âgées de 75 ans et plus traitées par de l'acide zolédronique, une réduction de 60% du risque de fracture vertébrale a été observée en comparaison aux patientes sous placebo (p<0,0001).

#### *Effets sur les fractures de hanche*

Une réduction significative de 41 % du risque de fractures de hanche a été observée sous acide zolédronique sur une période de 3 ans (IC à 95%, 17% à 58%). Le taux d'incidence des fractures de hanche était de 1,44% chez les patients traités par de l'acide zolédronique par rapport à 2,49% chez les patientes traitées par placebo. La réduction du risque a été de 51% chez les patientes n'ayant jamais pris de bisphosphonates et de 42% chez les patientes qui avaient pris un traitement anti-ostéoporotique concomitant.

#### *Effets sur toutes les fractures cliniques*

Toutes les fractures cliniques ont été vérifiées par radiographie. Le Tableau 3 présente une synthèse des résultats.

**Tableau 3 Comparaisons des traitements concernant l'incidence des fractures cliniques sur une période de 3 ans**

Résultat	Acide Zolédronique (N=3 875)	Placebo (N=3 861) incidence (%)	Réduction absolue sur l'incidence des fractures en % (IC)	Réduction relative sur l'incidence des fractures en % (IC)
----------	------------------------------	---------------------------------	---	--

	incidence (%)			
Toute fracture clinique (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0 ; 5,8)	33 (23 ; 42)**
Fracture vertébrale clinique (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5 ; 2,7)	77 (63 ; 86)**
Fracture non vertébrale (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4 ; 4,0)	25 (13 ; 36)*

\*p-value < 0,001, \*\*p-value < 0,0001  
(1) A l'exclusion des fractures des doigts, des orteils et des os de la face  
(2) Y compris fractures cliniques dorsales et fractures cliniques vertébrales lombaires

#### *Effet sur la densité minérale osseuse (DMO)*

Par rapport au placebo, l'acide zolédronique a augmenté significativement la DMO au rachis lombaire, à la hanche et au radius distal, à chaque mesure (6, 12, 24 et 36 mois). Sur une période de 3 ans l'augmentation de la DMO du groupe Acide zolédronique par rapport au groupe placebo a été de 6,7% au rachis lombaire, de 6,0% au fémur total, de 5,1% au col fémoral et de 3,2% au radius distal.

#### *Histologie osseuse*

Un an après l'administration de la troisième dose annuelle, des biopsies osseuses ont été effectuées au niveau de la crête iliaque chez 152 patientes atteintes d'ostéoporose post ménopausique traitées par de l'acide zolédronique (N=82) ou par placebo (N=70). L'analyse histomorphométrique a révélé une réduction de 63% du remodelage osseux. Chez les patientes traitées par de l'acide zolédronique, il n'a pas été observé d'ostéomalacie, de fibrose médullaire ou de formation d'os tissé. Le marquage à la tétracycline a été détecté sur les 82 biopsies, à l'exception d'une, chez les patientes traitées par de l'acide zolédronique. L'analyse par microtomodensitométrie ( $\mu$ CT) a révélé une augmentation du volume osseux trabéculaire et une préservation de l'architecture de l'os trabéculaire chez les patientes traitées par de l'acide zolédronique par rapport aux patientes recevant le placebo.

#### *Marqueurs de renouvellement osseux*

Les phosphatases alcalines spécifiques osseuses (PASO), les taux sériques du propeptide N-terminal du collagène de type I (P1NP) et les taux sériques de bêta-C-télopeptides ( $\beta$ -CTx) ont été évalués à intervalles réguliers au cours de l'étude dans des sous-groupes incluant 517 à 1 246 patientes. A 12 mois, le traitement par une dose annuelle de 5 mg d'acide zolédronique a réduit significativement les PASO de 30% par rapport aux valeurs initiales et à 36 mois cette réduction s'est maintenue à 28% en dessous des valeurs initiales. A 12 mois, le P1NP a été réduit significativement de 61% par rapport aux valeurs initiales et à 36 mois cette réduction s'est maintenue à 52% en dessous des valeurs initiales. A 12 mois, les taux de  $\beta$ -CTx ont été réduits significativement de 61% par rapport aux valeurs initiales et à 36 mois cette réduction s'est maintenue à 55% en dessous des valeurs initiales. Pendant toute cette période, les marqueurs de remodelage osseux se situaient dans la gamme des valeurs pré-ménopausiques à la fin de chaque année. Une administration répétée n'a pas entraîné une réduction supplémentaire des marqueurs du remodelage osseux.

#### *Effet sur la taille*

Au cours de l'étude sur trois ans dans l'ostéoporose postménopausique, la taille a été mesurée annuellement en utilisant un stadiomètre. Le groupe recevant de l'acide zolédronique a montré une perte de taille moindre de 2,5 mm environ par rapport au placebo ((IC à 95% : 1,6 mm, 3,5 mm) [p < 0,0001]).

#### *Jours d'incapacité*

L'acide zolédronique a réduit significativement le nombre moyen de jours d'activité limitée et de jours d'alitement du fait de douleurs rachidiennes de 17,9 jours par rapport à 11,3 jours dans le groupe placebo. L'acide zolédronique a également réduit significativement le nombre moyen de jours d'activité limitée et de jours d'alitement du fait de fractures de 2,9 jours par rapport à 0,5 jours dans le groupe placebo (p < 0,01 pour toutes les valeurs).

#### Efficacité clinique dans le traitement de l'ostéoporose chez les patients à risque élevé de fractures après une fracture de hanche récente (RFT)

L'incidence des fractures cliniques, incluant les fractures vertébrales, non vertébrales et les fractures de hanche a été évaluée chez 2 127 hommes et femmes âgés de 50 à 95 ans (âge moyen 74,5 ans) ayant une fracture de hanche récente, secondaire à un traumatisme modéré (dans les 90 jours) et suivis sous traitement pendant environ 2 ans. Environ 42% des patients avaient un T-score au col fémoral inférieur à -2,5 et 45% des patients avaient un T-score au col fémoral supérieur à -2,5. L'acide zolédronique a été administré une fois par an au moins jusqu'à ce que 211 patients dans la population aient une fracture clinique confirmée. Les taux de vitamine D n'étaient pas mesurés en routine mais une dose de charge en vitamine D (50 000 à 125 000 UI par voie orale ou intramusculaire) était donnée à la plupart des patients 2 semaines avant la perfusion. Tous les patients ont reçu 1 000 à 1 500 mg de calcium-élément et 800 à 1 200 UI de vitamine D par jour. 95% d'entre eux ont reçu leur perfusion 2 semaines ou plus après intervention sur la fracture. Le délai médian de perfusion était d'environ 6 semaines après l'intervention. Le critère principal d'efficacité était l'incidence des fractures cliniques pendant toute la durée de l'étude.

#### *Effets sur toutes les fractures cliniques*

Les taux d'incidence des fractures cliniques sont présentés dans le Tableau 4.

**Tableau 4 Comparaison des traitements concernant l'incidence des fractures cliniques**

Résultat	Acide Zolédronique (N=1 065) incidence (%)	Placebo (N=1 062) incidence (%)	Réduction absolue sur l'incidence des fractures en % (IC)	Réduction relative sur l'incidence des fractures en % (IC)
Toute fracture clinique (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3 ; 8,3)	35 (16 ; 50)**
Fracture vertébrale clinique (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5 ; 3,7)	46 (8 ; 68)*
Fracture non vertébrale (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3 ; 5,9)	27 (2 ; 45)*

\*p-value < 0,05, \*\*p-value < 0,01  
 (1) A l'exclusion des fractures des doigts, des orteils et des os de la face  
 (2) Y compris fractures cliniques vertébrales, dorsales et lombaires

Cette étude n'était pas conçue pour montrer une différence significative sur les fractures de hanche mais une réduction sur les nouvelles fractures de hanche a été observée.

La mortalité toutes causes confondues a été de 10% dans le groupe traité par de l'acide zolédronique (101 patients) et de 13% dans le groupe traité par placebo (141 patients). Ceci correspond à une réduction de 28% de la mortalité, toutes causes confondues (p=0,01).

L'incidence sur le retard de consolidation de la fracture de hanche a été comparable entre l'acide zolédronique (34 [3,2%]) et le placebo (29 [2,7%]).

#### *Effets sur la densité minérale osseuse (DMO)*

Dans l'étude HORIZON-RFT, le traitement par de l'acide zolédronique a significativement augmenté la DMO au fémur total et au col fémoral comparé au placebo, à toutes les mesures. Une augmentation 5,4% au fémur total et de 4,3% au col fémoral a été observé sous acide zolédronique, en comparaison au placebo durant les 24 mois.

#### Efficacité clinique chez les hommes

Dans l'étude HORIZON-RFT, 508 hommes ont été randomisés dans l'étude et 185 patients ont eu une évaluation de leur DMO à 24 mois. A 24 mois, une augmentation significative de 3,6% de la DMO du fémur total a été observée chez les patients traités par de l'acide zolédronique de façon similaire à celle observée dans l'étude HORIZON-PFT chez les femmes ménopausées. L'étude n'était pas conçue pour montrer une réduction sur les fractures cliniques chez les hommes ; l'incidence des fractures

cliniques a été de 7,5% chez les hommes traités par de l'acide zolédronique versus 8,7% chez les hommes sous placebo.

Dans une autre étude réalisée chez les hommes (Etude CZOL446M2308), à 24 mois, le pourcentage d'augmentation de la DMO au rachis lombaire après une perfusion annuelle d'acide zolédronique était non inférieur à celui observé après une prise hebdomadaire d'alendronate.

Efficacité clinique dans l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale  
L'efficacité et la sécurité de l'acide zolédronique dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie orale a été évaluée dans une étude randomisée, multicentrique, en double-aveugle, stratifiée, contrôlée de 833 hommes et femmes âgés de 18 à 85 ans (âge moyen chez les hommes 56,4 ans ; pour les femmes 53,5 ans) traités avec 7,5 mg/jour de prednisone orale (ou équivalent). Les patients ont été stratifiés selon la durée d'utilisation des glucocorticoïdes avant randomisation ( $\leq 3$  mois versus  $> 3$  mois). La durée de l'essai était d'1 an. Les patients ont été randomisés soit dans le groupe acide zolédronique 5 mg perfusion unique soit dans le groupe risédronate 5 mg/jour par voie orale pendant 1 an. Tous les patients ont reçu une supplémentation de 1000 mg de calcium élément plus 400 à 1000 UI de vitamine D par jour. L'efficacité était démontrée si une non infériorité par rapport au risédronate était montrée à 12 mois séquentiellement au regard du pourcentage de la DMO au rachis lombaire comparé à la normale dans les sous-groupes traitement et prévention respectivement. La majorité des patients a continué à recevoir une corticothérapie durant toute la durée de l'étude.

#### Effet sur la densité minérale osseuse (DMO)

L'augmentation de la DMO a été significativement plus importante dans le groupe traité par de l'acide zolédronique au rachis lombaire et au col fémoral à 12 mois comparé au risédronate (tous  $p < 0,03$ ). Dans le sous-groupe de patients recevant des glucocorticoïdes pendant plus de 3 mois avant la randomisation, Acide zolédronique a augmenté la DMO au rachis lombaire de 4,06% versus 2,71% pour le risédronate (différence moyenne : 1,36% ;  $p < 0,001$ ). Dans le sous-groupe de patients ayant reçu des glucocorticoïdes pendant 3 mois ou moins avant la randomisation, Acide zolédronique a augmenté la DMO au rachis lombaire de 2,50% versus 0,64% pour le risédronate (différence moyenne : 1,96% ;  $p < 0,001$ ). L'étude n'était pas conçue pour montrer une réduction sur les fractures cliniques par rapport au risédronate. L'incidence des fractures a été de 8 pour les patients traités par Acide zolédronique versus 7 pour les patients traités par risédronate ( $p = 0,8055$ ).

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

L'acide zolédronique a été étudié chez des hommes et 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 radiographies.

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 de 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 de l'acide zolédronique dans le cadre d'une rechute apparue après une durée moyenne de suivie 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, LOCF).

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.

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec acide zolédronique dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la maladie de Paget, l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures, l'ostéoporose chez les hommes à risque élevé des fractures et la prévention des fractures cliniques après une fracture de hanche chez les hommes et les femmes (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 inférieure à 10% du pic après 4 heures et inférieure à 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, l'ethnie 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) ou modérée en dessous d'une clairance de la créatinine de 35 ml/min. L'utilisation de l'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 6 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 bien été 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 digestives 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 du tissu spongieux 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-résorptive 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

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon de 100 ml d'acide zolédronique, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **6.2 Incompatibilités**

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

### **6.3 Durée de conservation**

18 mois.

La stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C et à 25°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 à 8°C.

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

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**

Flacon en plastique (polymère cyclooléfinique) de solution fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutyle recouvert de fluoro-polymère et une capsule flip off en aluminium/polypropylène. Chaque flacon contient 100 ml de solution.

Acide Zolédronique Teva Generics est présenté en boîte d'1, 5 ou 10 flacon Les boîtes de 5 ou 10 flacons sont disponibles uniquement en conditionnement multiple

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Réservé à l'usage unique.

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

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

Teva B.V.  
Swensweg 5, 2031GA Haarlem  
Pays-Bas

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

EU/1/14/912/001  
EU/1/14/912/002  
EU/1/14/912/003

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

01/04/2014

#### **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/>

Ce médicament n'est plus autorisé

## 1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Acide zolédronique Teva Generics 5 mg solution pour perfusion en poches

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Chaque ml de la solution contient 0,05 mg d'acide zolédronique (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

- l'ostéoporose post-ménopausique
- l'ostéoporose masculine chez l'adulte

chez les patients à risque élevé de fractures, notamment chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré.

Traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale

- chez les femmes ménopausées
- chez les hommes adultes

à risque élevé de fractures.

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. Cela est particulièrement important pour les patients âgés 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.

#### Ostéoporose

Pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, de l'ostéoporose masculine et le traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale, la dose recommandée est une perfusion intraveineuse de 5 mg d'acide zolédronique, administrée une fois par an.

La durée optimale du traitement par bisphosphonates pour l'ostéoporose n'a pas été établie. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement au cas par cas en fonction des

bénéfices et des risques potentiels d'acide zolédronique, particulièrement après 5 ans ou plus de traitement.

Chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré, il est recommandé de réaliser l'administration d'acide zolédronique 2 semaines au moins après l'intervention sur la fracture (voir rubrique 5.1). Chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente, secondaire à un traumatisme modéré, une dose d'attaque de 50 000 à 120 000 UI de vitamine D administrée par voie orale ou par voie intramusculaire est recommandée avant la première injection d'acide zolédronique.

#### Maladie de Paget

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 unique perfusion intraveineuse 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 (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

La sécurité et l'efficacité d'Acide zolédronique chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

##### Voie intraveineuse

L'acide zolédronique (5 mg dans 100 ml de solution prête à l'emploi) est administré par perfusion et à vitesse constante. Le temps de la perfusion ne doit pas être inférieur à 15 minutes. Pour des informations sur la perfusion d'Acide Zolédronique Teva Generics, voir rubrique 6.6.

### **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 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 risques 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-dessous.

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.
- 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 précautions 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 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 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 osseuse 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 acide zolédronique (voir rubrique 4.8).

#### Ostéonécrose de la mâchoire

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés chez des patients traités par l'acide zolédronique. Plusieurs cas rapportés ont été associés à des interventions dentaires telles qu'une extraction dentaire. Plusieurs présentaient des signes d'infection localisée, y compris une ostéomyélite. Un examen dentaire avec des soins dentaires préventifs appropriés devra être pris en considération avant l'instauration d'un traitement par bisphosphonates chez des patients présentant des facteurs de risque associés (par exemple : cancer, chimiothérapie, médicaments anti-angiogéniques, corticoïdes ou mauvaise hygiène buccale). Au cours du traitement, ces patients devraient éviter dans la mesure du possible toute intervention dentaire invasive. 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 des interventions dentaires, il n'y a pas de donnée disponible suggérant que l'arrêt du traitement par bisphosphonates diminuerait le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. L'appréciation clinique du médecin traitant devrait orienter la prise en charge de chaque patient en se basant sur l'évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

#### 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.

#### Général

D'autres produits contenant de l'acide zolédronique comme substance active sont disponibles pour des indications dans l'oncologie. Les patients traités par acide zolédronique ne doivent pas être traités par ces produits ou par un autre bisphosphonate de manière concomitante, car les effets associés de ces médicaments ne sont pas connus.

L'incidence des symptômes post-administration survenant dans les trois premiers jours suivant l'administration d'acide zolédronique peut être diminuée en administrant du paracétamol ou de l'ibuprofène peu après l'administration d'acide zolédronique.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par 100 ml, c.-à-d. qu'il 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 aminosides ou 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**

##### Grossesse

L'acide zolédronique est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'acide zolédronique chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal 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

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

##### Femmes en âge d'avoir des enfants

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

##### 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 pendant ou autour de la période de l'accouchement, 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 les humains.

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

L'acide zolédronique n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable 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 ou à utiliser des machines, bien qu'aucune étude spécifique n'ait été réalisée.

#### **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% après la première, deuxième et troisième perfusion

respectivement. L'incidence individuelle de ces effets indésirables après la première administration était : fièvre (17,1%), myalgie (7,8%), syndrome pseudo-grippal (6,7%), arthralgie (4,8%) et céphalée (5,1%). L'incidence de ces effets a diminué nettement avec les doses successives annuelles d'acide zolédronique. La majorité de ces effets est survenue dans les trois premiers jours suivant l'administration d'acide zolédronique, a été d'intensité légère à modérée et a disparu dans les trois jours suivant leur survenue. Le pourcentage de patients présentant des effets indésirables était respectivement de 19,5%, 10,4%, 10,7% après la première, deuxième et troisième perfusion, dans une étude de plus petite taille où un traitement préventif contre la survenue des effets indésirables avait été utilisé.

Dans l'étude pivot HORIZON-PFT (ostéoporose post-ménopausique) (voir rubrique 5.1), l'incidence globale des fibrillations auriculaires a été de 2,5% (96 des 3 862) et de 1,9% (75 des 3 852) chez les patients recevant respectivement de l'acide zolédronique et le placebo. Le taux de fibrillations auriculaires classé comme événements indésirables graves était de 1,3% (51 sur 3 862) chez les patientes traitées par de l'acide zolédronique comparé à 0,6% (22 sur 3 852) chez les patientes recevant le placebo. Le mécanisme de l'augmentation de cette incidence des fibrillations auriculaires n'est pas connu. Dans les études HORIZON-PFT et HORIZON-RFT (étude après fracture de hanche), l'incidence globale des fibrillations auriculaires a été comparable entre le groupe recevant de l'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 recevant de l'acide zolédronique et de 0,8% pour le groupe placebo.

#### 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**

<b><i>Infections et infestations</i></b>	<i>Peu fréquent</i>	Grippe, rhinopharyngite
<b><i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i></b>	<i>Peu fréquent</i>	Anémie
<b><i>Affections du système immunitaire</i></b>	<i>Fréquence indéterminée**</i>	Réactions d'hypersensibilité incluant de rares cas de bronchoconstriction, urticaire et angioedème et de très rares cas de réaction ou de choc anaphylactique
<b><i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i></b>	<i>Fréquent</i>	Hypocalcémie*
	<i>Peu fréquent</i>	Anorexie, diminution de l'appétit
<b><i>Affections psychiatriques</i></b>	<i>Peu fréquent</i>	Insomnie
<b><i>Affections du système nerveux</i></b>	<i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	Céphalées, vertiges Léthargie, paresthésies, somnolence, tremblements, syncope, dysgueusie
<b><i>Affections oculaires</i></b>	<i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i> <i>Rare</i> <i>Fréquence indéterminée**</i>	Hyperémie oculaire Conjonctivite, douleur oculaire Uvéite, épisclérite, iritis Sclérite et inflammation oculaire
<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> <i>Peu fréquent</i>	Fibrillation auriculaire 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> <i>Peu fréquent</i>	Nausées, vomissements, diarrhées Dyspepsie, douleur abdominale haute, douleur abdominale, reflux gastro-oesophagien, constipation, sécheresse buccale, oesophagite, douleur dentaire, gastrite <sup>#</sup>
<b><i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i></b>	<i>Peu fréquent</i>	Eruption cutanée, hyperhidrose, prurit, érythème
<b><i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i></b>	<i>Fréquent</i>	Myalgies, arthralgies, douleurs osseuses, douleurs rachidiennes, douleurs au niveau des extrémités
	<i>Peu fréquent</i>	Cervicalgies, raideur musculo-squelettique, gonflement articulaire, spasmes musculaires, douleurs de l'épaule, 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>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. Des 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 que 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><i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i></b>	<i>Très fréquent</i>	Fièvre
	<i>Fréquent</i>	Syndrome pseudo-grippal, frissons, fatigue, asthénie, douleurs, malaise, réaction au site de perfusion
	<i>Peu fréquent</i>	Cœdème périphérique, soif, réaction inflammatoire aiguë, douleur thoracique d'origine non-cardiaque
	<i>Fréquence indéterminée**</i>	Déshydratation secondaire à des symptômes post-administration tels que fièvre, vomissements et diarrhées
<b><i>Investigations</i></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. Pour l'hypocalcémie voir ci-dessous.
  - \*\* 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

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 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, etc.). 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 de 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 résolutive.

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 de l'acide zolédronique comparé à 21% des patients traités avec de 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 (étude PFT), dans l'étude sur la prévention des fractures cliniques après fracture de hanche (étude RFT) ainsi que dans les études de la maladie de Paget (voir également rubrique 4.2). Dans l'étude RFT, la majorité des patients a reçu une dose de charge en vitamine D avant l'administration d'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, des réactions locales au site de perfusion, telles qu'une rougeur, un gonflement et/ou une douleur (0,7%), ont été observées après l'administration d'acide zolédronique.

#### *Ostéonécrose de la mâchoire*

Des cas d'ostéonécrose (principalement de la mâchoire) ont été peu fréquemment rapportés, principalement chez des patients atteints d'un cancer et traités par bisphosphonates, dont l'acide zolédronique. Beaucoup d'entre eux présentaient des signes d'infection locale y compris une ostéomyélite. La majorité des cas concerne des patients atteints d'un cancer et ayant subi une

extraction dentaire ou d'autres chirurgies dentaires. L'ostéonécrose de la mâchoire présente de multiples facteurs de risque bien documentés incluant le diagnostic d'un cancer, les traitements associés (par exemple : chimiothérapie, médicaments anti-angiogéniques radiothérapie, corticothérapie) et des affections associées (par exemple : anémie, troubles de la coagulation, infection, maladie buccale préexistante). Il est prudent d'éviter une chirurgie dentaire dont la guérison pourrait être retardée (voir rubrique 4.4). Au cours d'une vaste étude clinique réalisée chez 7 736 patientes, une ostéonécrose de la mâchoire a été observée chez une patiente traitée par de l'acide zolédronique et chez une patiente traitée par le placebo. Dans les deux cas, l'évolution a été favorable.

#### 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).

#### 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 de 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 l'ostéoporose post-ménopausique (PFT)

L'efficacité et la sécurité d'emploi d'acide zolédronique 5 mg une fois par an pendant 3 années consécutives ont été démontrées chez des femmes ménopausées (7 736 femmes âgées de 65 à 89 ans) ayant : soit une densité minérale osseuse (DMO) équivalente à un T-score du col du fémur  $\leq -1,5$  et au moins deux fractures vertébrales légères ou une modérée prévalente ; soit un T-score du col du fémur  $\leq -2,5$ , avec ou sans fracture vertébrale prévalente. 85% des patients n'avaient jamais reçu de bisphosphonates. Les femmes qui ont fait l'objet d'une évaluation pour l'incidence des fractures vertébrales n'ont reçu aucun traitement anti-ostéoporotique concomitant, alors que ces traitements étaient autorisés chez les femmes ayant participé aux évaluations des fractures de hanche et de toutes les fractures cliniques. Les traitements anti-ostéoporotiques concomitants incluaient : calcitonines, raloxifène, tamoxifène, traitement hormonal de substitution, tibolone ; mais excluaient les autres bisphosphonates. Toutes les femmes ont reçu 1 000 à 1 500 mg de calcium élément et 400 à 1 200 UI de vitamine D quotidiennement.

#### *Effets sur les fractures vertébrales morphométriques*

L'acide zolédronique réduit significativement l'incidence d'une nouvelle fracture vertébrale ou plus, sur une période de trois ans, et ceci dès la première année (voir Tableau 2).

**Tableau 2 Efficacité sur les fractures vertébrales à 12, 24 et 36 mois**

Résultat	Acide Zolédronique (%)	Placebo (%)	Réduction absolue de l'incidence des fractures en % (IC)	Réduction relative de l'incidence des fractures en % (IC)
Au moins une nouvelle fracture vertébrale (0-1 an)	1,5	3,7	2,2 (1,4 - 3,1)	60 (43 - 72)**
Au moins une nouvelle fracture vertébrale (0-2 ans)	2,2	7,7	5,5 (4,4 - 6,6)	71 (62 - 78)**
Au moins une nouvelle fracture vertébrale (0-3 ans)	3,3	10,9	7,6 (6,3 - 9,0)	70 (62 - 76)**

\*\* p < 0,0001

Chez les patientes âgées de 75 ans et plus traitées par de l'acide zolédronique, une réduction de 60% du risque de fracture vertébrale a été observée en comparaison aux patientes sous placebo (p<0,0001).

#### *Effets sur les fractures de hanche*

Une réduction significative de 41 % du risque de fractures de hanche a été observée sous acide zolédronique sur une période de 3 ans (IC à 95%, 17% à 58%). Le taux d'incidence des fractures de hanche était de 1,44% chez les patients traités par acide zolédronique par rapport à 2,49% chez les patientes traitées par placebo. La réduction du risque a été de 51% chez les patientes n'ayant jamais pris de bisphosphonates et de 42% chez les patientes qui avaient pris un traitement anti-ostéoporotique concomitant.

#### *Effets sur toutes les fractures cliniques*

Toutes les fractures cliniques ont été vérifiées par radiographie. Le Tableau 3 présente une synthèse des résultats.

**Tableau 3 Comparaisons des traitements concernant l'incidence des fractures cliniques sur une période de 3 ans**

Résultat	Acide Zolédronique (N=3 875)	Placebo (N=3 861) incidence (%)	Réduction absolue sur l'incidence des fractures en % (IC)	Réduction relative sur l'incidence des fractures en % (IC)
----------	------------------------------	---------------------------------	---	--

	incidence (%)			
Toute fracture clinique (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0 ; 5,8)	33 (23 ; 42)**
Fracture vertébrale clinique (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5 ; 2,7)	77 (63 ; 86)**
Fracture non vertébrale (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4 ; 4,0)	25 (13 ; 36)*

\*p-value < 0,001, \*\*p-value < 0,0001  
(1) A l'exclusion des fractures des doigts, des orteils et des os de la face  
(2) Y compris fractures cliniques dorsales et fractures cliniques vertébrales lombaires

#### *Effet sur la densité minérale osseuse (DMO)*

Par rapport au placebo, l'acide zolédronique a augmenté significativement la DMO au rachis lombaire, à la hanche et au radius distal, à chaque mesure (6, 12, 24 et 36 mois). Sur une période de 3 ans l'augmentation de la DMO du groupe Acide zolédronique par rapport au groupe placebo a été de 6,7% au rachis lombaire, de 6,0% au fémur total, de 5,1% au col fémoral et de 3,2% au radius distal.

#### *Histologie osseuse*

Un an après l'administration de la troisième dose annuelle, des biopsies osseuses ont été effectuées au niveau de la crête iliaque chez 152 patientes atteintes d'ostéoporose post ménopausique traitées par Acide zolédronique (N=82) ou par placebo (N=70). L'analyse histomorphométrique a révélé une réduction de 63% du remodelage osseux. Chez les patientes traitées par de l'acide zolédronique, il n'a pas été observé d'ostéomalacie, de fibrose médullaire ou de formation d'os tissé. Le marquage à la tétracycline a été détecté sur les 82 biopsies, à l'exception d'une, chez les patientes traitées par de l'acide zolédronique. L'analyse par microtomodensitométrie ( $\mu$ CT) a révélé une augmentation du volume osseux trabéculaire et une préservation de l'architecture de l'os trabéculaire chez les patientes traitées par de l'acide zolédronique par rapport aux patientes recevant le placebo.

#### *Marqueurs de renouvellement osseux*

Les phosphatases alcalines spécifiques osseuses (PASO), les taux sériques du propeptide N-terminal du collagène de type I (P1NP) et les taux sériques de bêta-C-télopeptides ( $\beta$ -CTX) ont été évalués à intervalles réguliers au cours de l'étude dans des sous-groupes incluant 517 à 1 246 patientes. A 12 mois, le traitement par une dose annuelle de 5 mg d'acide zolédronique a réduit significativement les PASO de 30% par rapport aux valeurs initiales et à 36 mois cette réduction s'est maintenue à 28% en dessous des valeurs initiales. A 12 mois, le P1NP a été réduit significativement de 61% par rapport aux valeurs initiales et à 36 mois cette réduction s'est maintenue à 52% en dessous des valeurs initiales. A 12 mois, les taux de  $\beta$ -CTX ont été réduits significativement de 61% par rapport aux valeurs initiales et à 36 mois cette réduction s'est maintenue à 55% en dessous des valeurs initiales. Pendant toute cette période, les marqueurs de remodelage osseux se situaient dans la gamme des valeurs pré-ménopausiques à la fin de chaque année. Une administration répétée n'a pas entraîné une réduction supplémentaire des marqueurs du remodelage osseux.

#### *Effet sur la taille*

Au cours de l'étude sur trois ans dans l'ostéoporose postménopausique, la taille a été mesurée annuellement en utilisant un stadiomètre. Le groupe recevant de l'acide zolédronique a montré une perte de taille moindre de 2,5 mm environ par rapport au placebo ((IC à 95% : 1,6 mm, 3,5 mm) [ $p < 0,0001$ ]).

#### *Jours d'incapacité*

L'acide zolédronique a réduit significativement le nombre moyen de jours d'activité limitée et de jours d'alitement du fait de douleurs rachidiennes de 17,9 jours par rapport à 11,3 jours dans le groupe placebo. L'acide zolédronique a également réduit significativement le nombre moyen de jours d'activité limitée et de jours d'alitement du fait de fractures de 2,9 jours par rapport à 0,5 jours dans le groupe placebo ( $p < 0,01$  pour toutes les valeurs).

#### Efficacité clinique dans le traitement de l'ostéoporose chez les patients à risque élevé de fractures après une fracture de hanche récente (RFT)

L'incidence des fractures cliniques, incluant les fractures vertébrales, non vertébrales et les fractures de hanche a été évaluée chez 2 127 hommes et femmes âgés de 50 à 95 ans (âge moyen 74,5 ans) ayant une fracture de hanche récente, secondaire à un traumatisme modéré (dans les 90 jours) et suivis sous traitement pendant environ 2 ans. Environ 42% des patients avaient un T-score au col fémoral inférieur à -2,5 et 45% des patients avaient un T-score au col fémoral supérieur à -2,5. l'acide zolédronique a été administré une fois par an au moins jusqu'à ce que 211 patients dans la population aient une fracture clinique confirmée. Les taux de vitamine D n'étaient pas mesurés en routine mais une dose de charge en vitamine D (50 000 à 125 000 UI par voie orale ou intramusculaire) était donnée à la plupart des patients 2 semaines avant la perfusion. Tous les patients ont reçu 1 000 à 1 500 mg de calcium-élément et 800 à 1 200 UI de vitamine D par jour. 95% d'entre eux ont reçu leur perfusion 2 semaines ou plus après intervention sur la fracture. Le délai médian de perfusion était d'environ 6 semaines après l'intervention. Le critère principal d'efficacité était l'incidence des fractures cliniques pendant toute la durée de l'étude.

#### *Effets sur toutes les fractures cliniques*

Les taux d'incidence des fractures cliniques sont présentés dans le Tableau 4.

**Tableau 4 Comparaison des traitements concernant l'incidence des fractures cliniques**

Résultat	Acide Zolédronique (N=1 065) incidence (%)	Placebo (N=1 062) incidence (%)	Réduction absolue sur l'incidence des fractures en % (IC)	Réduction relative sur l'incidence des fractures en % (IC)
Toute fracture clinique (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3 ; 8,3)	35 (16 ; 50)**
Fracture vertébrale clinique (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5 ; 3,7)	46 (8 ; 68)*
Fracture non vertébrale (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3 ; 5,9)	27 (2 ; 45)*

\*p-value < 0,05, \*\*p-value < 0,01  
 (1) A l'exclusion des fractures des doigts, des orteils et des os de la face  
 (2) Y compris fractures cliniques vertébrales, dorsales et lombaires

Cette étude n'était pas conçue pour montrer une différence significative sur les fractures de hanche mais une réduction sur les nouvelles fractures de hanche a été observée.

La mortalité toutes causes confondues a été de 10% dans le groupe traité par de l'acide zolédronique (101 patients) et de 13% dans le groupe traité par placebo (141 patients). Ceci correspond à une réduction de 28% de la mortalité, toutes causes confondues (p=0,01).

L'incidence sur le retard de consolidation de la fracture de hanche a été comparable entre l'acide zolédronique (34 [3,2%]) et le placebo (29 [2,7%]).

#### *Effets sur la densité minérale osseuse (DMO)*

Dans l'étude HORIZON-RFT, le traitement par acide zolédronique a significativement augmenté la DMO au fémur total et au col fémoral comparé au placebo, à toutes les mesures. Une augmentation 5,4% au fémur total et de 4,3% au col fémoral a été observé sous acide zolédronique, en comparaison au placebo durant les 24 mois.

#### Efficacité clinique chez les hommes

Dans l'étude HORIZON-RFT, 508 hommes ont été randomisés dans l'étude et 185 patients ont eu une évaluation de leur DMO à 24 mois. A 24 mois, une augmentation significative de 3,6% de la DMO du fémur total a été observée chez les patients traités par de l'acide zolédronique de façon similaire à celle observée dans l'étude HORIZON-PFT chez les femmes ménopausées. L'étude n'était pas conçue pour montrer une réduction sur les fractures cliniques chez les hommes ; l'incidence des fractures

cliniques a été de 7,5% chez les hommes traités par de l'acide zolédronique versus 8,7% chez les hommes sous placebo.

Dans une autre étude réalisée chez les hommes (Etude CZOL446M2308), à 24 mois, le pourcentage d'augmentation de la DMO au rachis lombaire après une perfusion annuelle d'acide zolédronique était non inférieur à celui observé après une prise hebdomadaire d'alendronate.

#### Efficacité clinique dans l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale

L'efficacité et la sécurité d'Acide zolédronique dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie orale a été évaluée dans une étude randomisée, multicentrique, en double-aveugle, stratifiée, contrôlée de 833 hommes et femmes âgés de 18 à 85 ans (âge moyen chez les hommes 56,4 ans ; pour les femmes 53,5 ans) traités avec 7,5 mg/jour de prednisone orale (ou équivalent). Les patients ont été stratifiés selon la durée d'utilisation des glucocorticoïdes avant randomisation ( $\leq 3$  mois versus  $> 3$  mois). La durée de l'essai était d'1 an. Les patients ont été randomisés soit dans le groupe acide zolédronique 5 mg perfusion unique soit dans le groupe risédronate 5 mg/jour par voie orale pendant 1 an. Tous les patients ont reçu une supplémentation de 1000 mg de calcium élément plus 400 à 1000 UI de vitamine D par jour. L'efficacité était démontrée si une non infériorité par rapport au risédronate était montrée à 12 mois séquentiellement au regard du pourcentage de la DMO au rachis lombaire comparé à la normale dans les sous-groupes traitement et prévention respectivement. La majorité des patients a continué à recevoir une corticothérapie durant toute la durée de l'étude.

#### Effet sur la densité minérale osseuse (DMO)

L'augmentation de la DMO a été significativement plus importante dans le groupe traité par de l'acide zolédronique au rachis lombaire et au col fémoral à 12 mois comparé au risédronate (tous  $p < 0,03$ ). Dans le sous-groupe de patients recevant des glucocorticoïdes pendant plus de 3 mois avant la randomisation, Acide zolédronique a augmenté la DMO au rachis lombaire de 4,06% versus 2,71% pour le risédronate (différence moyenne : 1,36% ;  $p < 0,001$ ). Dans le sous-groupe de patients ayant reçu des glucocorticoïdes pendant 3 mois ou moins avant la randomisation, Acide zolédronique a augmenté la DMO au rachis lombaire de 2,50% versus 0,64% pour le risédronate (différence moyenne : 1,96% ;  $p < 0,001$ ). L'étude n'était pas conçue pour montrer une réduction sur les fractures cliniques par rapport au risédronate. L'incidence des fractures a été de 8 pour les patients traités par Acide zolédronique versus 7 pour les patients traités par risédronate ( $p = 0,8055$ ).

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

L'acide zolédronique a été étudié chez des hommes et 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 radiographies.

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 de 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 acide zolédronique dans le cadre d'une rechute apparue après une durée moyenne de suivie 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, LOCF).

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.

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec acide zolédronique dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la maladie de Paget, l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures, l'ostéoporose chez les hommes à risque élevé des fractures et la prévention des fractures cliniques après une fracture de hanche chez les hommes et les femmes (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 inférieure à 10% du pic après 4 heures et inférieure à 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, l'ethnie 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) ou modérée en dessous d'une clairance de la créatinine de 35 ml/min. L'utilisation de l'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 6 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 bien été 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 digestives 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 du tissu spongieux 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-résorptive 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

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon de 100 ml d'acide zolédronique, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **6.2 Incompatibilités**

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

### **6.3 Durée de conservation**

18 mois.

La stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C et à 25°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 à 8°C.

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

A conserver à une température inférieure à 30°C. Pour les conditions de conservation du médicament après la première ouverture, voir rubrique 6.3.

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

Poche multicouches polyoléfine/butylène-éthylène-styrène (BES) avec port en polypropylène CFS fermé par un bouchon en caoutchouc et une capsule de protection. Acide Zolédronique Teva Generics est présenté en multipacks contenant 5 ou 10 poches. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Réservé à l'usage unique.

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

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

Teva B.V.  
Swensweg 5, 2031GA Haarlem  
Pays-Bas

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

EU/1/14/912/004  
EU/1/14/912/005

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

01/04/2014

**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/>

Ce médicament n'est plus autorisé

## ANNEXE II

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

Ce médicament n'est plus autorisé

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Pays-Bas

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82.,  
Gödöllő 2100  
Hongrie

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

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

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

Au moment de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, la soumission d'un rapport périodique de pharmacovigilance n'est pas demandée pour ce médicament. Toutefois, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences 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 publiée sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'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.

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.

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

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) doit s'assurer que le programme d'éducation qui a été mis en place soit mis à jour suite aux indications dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique et de l'ostéoporose masculine chez les patients à risque élevé de fractures, notamment chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré et dans le traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fractures. Le programme d'éducation comprend les éléments suivants :

- Une information destinée au médecin
- Le dossier d'information patient

L'information destinée au médecin doit contenir les éléments clés suivants :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
- Une carte rappelant les messages clés suivants :
  - La nécessité de calculer la clairance de la créatinine sur la base du poids corporel réel au moyen de la formule de Cockcroft-Gault avant chaque traitement par de l'acide zolédronique
  - La contre-indication chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 35 ml/min
  - La contre-indication chez la femme enceinte ou qui allaite en raison du potentiel tératogène
  - La nécessité de s'assurer d'une hydratation adéquate du patient, en particulier chez les patients âgés et ceux recevant un traitement diurétique
  - La nécessité de perfuser lentement l'acide zolédronique sur une période d'au moins 15 minutes
  - Le schéma posologique d'une fois par an
  - La recommandation d'une supplémentation appropriée en calcium et en vitamine D associée à l'administration d'acide zolédronique
  - La nécessité d'avoir une activité physique adaptée, une alimentation saine et de ne pas fumer
- Le dossier d'information patient

Le dossier d'information destiné à la patiente doit contenir les éléments clés suivants :

- La notice
- La contre-indication chez les patients ayant des problèmes rénaux sévères
- La contre-indication chez la femme enceinte et qui allaite
- La nécessité d'avoir une supplémentation appropriée en calcium et en vitamine D, une activité physique adaptée, une alimentation saine et de ne pas fumer
- Les signes et symptômes clés des effets indésirables graves
- Quand il est nécessaire de demander l'avis du professionnel de santé

Ce médicament n'est plus autorisé

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**A. ÉTIQUETAGE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**  
**BOITE (sans blue box)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Acide Zolédronique Teva Generics 5 mg, solution pour perfusion en flacon  
acide zolédronique

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

Chaque flacon contient 5 mg d'acide zolédronique (sous forme de monohydrate).  
Chaque ml de solution contient 0,05 mg d'acide zolédronique (sous forme de monohydrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : Mannitol, du citrate de sodium et eau pour préparations injectables

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution pour perfusion

1 flacon de 100 ml

Partie d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

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

Voie intraveineuse.

Réservé à l'usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

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

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS 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 MARCHE**

Teva B.V.  
Swensweg 5, 2031GA Haarlem  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/14/912/001  
EU/1/14/912/002  
EU/1/14/912/003

**13. NUMERO DU LOT<, DON ET CODES PRODUIT>**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

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

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

**BOITE EXTERIEURE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (avec blue box)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Acide Zolédronique Teva Generics 5 mg, solution pour perfusion en flacon  
acide zolédronique

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

Un flacon contient 5 mg d'acide zolédronique (sous forme de monohydrate).  
Chaque ml de solution contient 0,05 mg d'acide zolédronique (sous forme de monohydrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : Mannitol, du citrate de sodium et eau pour préparations injectables

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution pour perfusion

Conditionnement multiple : 5 flacons x 100 ml.

Conditionnement multiple : 10 flacons x 100 ml.

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

Voie intraveineuse.

Réservé à l'usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

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

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS 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 MARCHE**

Teva B.V.  
Swensweg 5, 2031GA Haarlem  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/14/912/001  
EU/1/14/912/002  
EU/1/14/912/003

**13. NUMERO DU LOT<, DON ET CODES PRODUIT>**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

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

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

**BOITE (avec blue box)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Acide Zolédronique Teva Generics 5 mg, solution pour perfusion en flacon  
acide zolédronique

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

Un flacon contient 5 mg d'acide zolédronique (sous forme de monohydrate).  
Chaque ml de solution contient 0,05 mg d'acide zolédronique (sous forme de monohydrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : Mannitol, du citrate de sodium et eau pour préparations injectables

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution pour perfusion  
1 flacon de 100 ml.

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

Voie intraveineuse.  
Réservé à l'usage unique.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}  
Après ouverture : 24 heures entre 2°C et 8°C.

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS 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 MARCHE**

Teva B.V.  
Swensweg 5, 2031GA Haarlem  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/14/912/001  
EU/1/14/912/002  
EU/1/14/912/003

**13. NUMERO DU LOT<, DON ET CODES PRODUIT>**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

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

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

**ETIQUETTE DU FLACON**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Acide Zolédronique Teva Generics 5 mg, solution pour perfusion  
acide zolédronique

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

Un flacon contient 5 mg d'acide zolédronique (sous forme de monohydrate).  
Chaque ml de solution contient 0,05 mg d'acide zolédronique (sous forme de monohydrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : Mannitol, du citrate de sodium et eau pour préparations injectables

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution pour perfusion  
100 ml

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

Voie intraveineuse.  
Réservé à l'usage unique.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}  
Après ouverture : 24 heures entre 2°C et 8°C.

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

Teva B.V.  
Swensweg 5, 2031GA Haarlem  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/14/912/001  
EU/1/14/912/002  
EU/1/14/912/003

**13. NUMERO DU LOT<, DON ET CODES PRODUIT>**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

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



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERMEDIAIRE  
POCHE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Acide Zolédronique Teva Generics 5 mg, solution pour perfusion  
Acide zolédronique

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

Une poche contient 5 mg d'acide zolédronique (sous forme de monohydrate).  
Chaque ml de solution contient 0,05 mg d'acide zolédronique (sous forme de monohydrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : Mannitol, du citrate de sodium et eau pour préparations injectables

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution pour perfusion  
100 ml

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

Voie intraveineuse.  
Réservé à l'usage unique.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}  
Après ouverture : 24 heures entre 2°C et 8°C.

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

Teva B.V.  
Swensweg 5, 2031GA Haarlem  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/14/912/004  
EU/1/14/912/005

**13. NUMERO DU LOT<, CODES DON ET PRODUIT>**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

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

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERMEDIAIRE.**

**SURPOCHE (sans blue box)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Acide Zolédronique Teva Generics 5 mg, solution pour perfusion  
Acide zolédronique

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

Une poche contient 5 mg d'acide zolédronique (sous forme de monohydrate).  
Chaque ml de solution contient 0,05 mg d'acide zolédronique (sous forme de monohydrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : Mannitol, du citrate de sodium et eau pour préparations injectables

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution pour perfusion

1 poche de 100 ml

1 poche. Partie d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

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

Voie intraveineuse.

Réservé à l'usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

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

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

Teva B.V.  
Swensweg 5, 2031GA Haarlem  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/14/912/004  
EU/1/14/912/005

**13. NUMERO DU LOT<, CODES DON ET PRODUIT>**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

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

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

**BOITE (avec blue box)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Acide Zolédronique Teva Generics 5 mg, solution pour perfusion  
Acide zolédronique

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

Une poche contient 5 mg d'acide zolédronique (sous forme de monohydrate).  
Chaque ml de solution contient 0,05 mg d'acide zolédronique (sous forme de monohydrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : Mannitol, du citrate de sodium et eau pour préparations injectables

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution pour perfusion

Conditionnement multiple : 5 poches x 100 ml

Conditionnement multiple : 10 poches x 100 ml

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

Voie intraveineuse.

Réservé à l'usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

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

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS 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 MARCHE**

Teva B.V.  
Swensweg 5, 2031GA Haarlem  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/14/912/004  
EU/1/14/912/005

**13. NUMERO DU LOT<, CODES DON ET PRODUIT>**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

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

**B. NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

## Notice : Information de l'utilisateur

### Acide Zolédronique Teva Generics 5 mg, solution pour perfusion en flacon 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 infirmière.
- Si vous présentez un effet indésirable parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. Y compris tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Quelle informations figurent dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Acide Zolédronique Teva Generics et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Acide Zolédronique Teva Generics
3. Comment est administré Acide Zolédronique Teva Generics
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Acide Zolédronique Teva Generics
6. Contenu de la boîte et autres informations

#### 1. Qu'est ce-que Acide Zolédronique Teva Generics et dans quels cas est-il utilisé

Acide Zolédronique Teva Generics contient une substance active appelée l'acide zolédronique. Il appartient à la classe de médicaments appelés bisphosphonates et il est utilisé pour traiter les femmes ménopausées et les hommes adultes atteints d'ostéoporose ou d'ostéoporose causée par un traitement corticoïde, et pour traiter la maladie de Paget chez l'adulte.

#### Ostéoporose

L'ostéoporose est une maladie induisant un amincissement et une fragilisation des os. Elle est fréquente chez les femmes après la ménopause mais peut également survenir chez les hommes. A la ménopause, les ovaires arrêtent leur production d'hormones féminines, les estrogènes, qui permettent de maintenir les os en bonne santé. Après la ménopause, une perte osseuse survient, les os deviennent plus fragiles et se cassent plus facilement. L'ostéoporose peut également survenir chez les hommes et les femmes en raison d'un traitement prolongé par corticoïdes qui peut affecter la solidité des os. De nombreux patients atteints d'ostéoporose n'ont aucun symptôme, mais ils présentent néanmoins un risque de fracture osseuse car l'ostéoporose a fragilisé leurs os. Une diminution du taux circulant des hormones sexuelles, principalement des estrogènes convertis à partir des androgènes, joue aussi un rôle dans la perte osseuse graduelle observée chez les hommes. Acide Zolédronique Teva Generics renforce l'os et réduit donc le risque de fractures à la fois chez les hommes et chez les femmes. Acide Zolédronique Teva Generics est également utilisé chez les patients qui ont récemment eu une fracture de hanche à la suite d'un traumatisme mineur, tel qu'une chute et par conséquent, qui sont à risque de fractures osseuses répétées.

#### Maladie de Paget

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 Teva Generics 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 Teva Generics**

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

### **Vous ne devez pas recevoir Acide Zolédronique Teva Generics**

- si vous êtes allergique à l'acide zolédronique, à d'autres bisphosphonates ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (listés 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**

Informez votre médecin avant de recevoir Acide Zolédronique Teva Generics :

- si vous êtes traité(e) par tout autre médicament du groupe des bisphosphonates, car les effets de ces médicaments associés à Acide Zolédronique Teva Generics ne sont pas connus. Il s'agit par exemple de Zometa ou Aclasta (des médicaments qui contiennent également de l'acide zolédronique et sont utilisés pour traiter la même maladie ou l'ostéoporose ou d'autres maladies non cancéreuses de l'os).
- si vous avez des problèmes rénaux 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.

Avant de recevoir votre traitement par Acide Zolédronique Teva Generics, informez votre médecin si vous avez (ou avez eu) une douleur, un gonflement ou un engourdissement de votre gencive ou de votre mâchoire ou des deux, si votre mâchoire vous semble lourde ou si vous avez perdu une dent. Avant de bénéficier d'un soin dentaire ou d'une chirurgie dentaire, informez votre dentiste que vous êtes traité par Acide Zolédronique Teva Generics.

### **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 Teva Generics. 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 Teva Generics, comme demandé par votre professionnel de santé.

### **Enfants et adolescents**

Acide Zolédronique Teva Generics n'est pas recommandé chez les patients âgés de moins de 18 ans. L'utilisation d'Acide Zolédronique Teva Generics chez l'enfant et l'adolescent n'a pas été étudiée.

### **Autres médicaments et Acide Zolédronique Teva Generics**

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière, si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre un autre médicament.

Il est particulièrement 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 aminoglycosides) ou diurétiques (médicament éliminant l'eau) qui peuvent entraîner une déshydratation.

### **Grossesse et allaitement**

Vous ne devez pas recevoir Acide Zolédronique Teva Generics si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse.

Demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière avant de prendre ce médicament.

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

Acide Zolédronique Teva Generics n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si vous vous sentez pris de vertiges pendant le traitement par Acide Zolédronique Teva Generics, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux.

### **Acide Zolédronique Teva Generics contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par 100 ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement "sans sodium".

## **3. Comment est administré Acide Zolédronique Teva Generics**

Suivez attentivement les instructions données par votre médecin ou votre infirmière. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre infirmière.

### **Ostéoporose**

La dose habituelle est de 5 mg, administrée par votre médecin ou votre infirmière sous forme d'une perfusion intraveineuse par an. La perfusion durera au moins 15 minutes.

Il est important de prendre une supplémentation en calcium et vitamine D (par exemple sous forme de comprimés), selon les instructions de votre médecin.

Pour l'ostéoporose, Acide Zolédronique Teva Generics agit pendant un an. Votre médecin vous indiquera quand recevoir votre prochaine dose.

### **Maladie de Paget**

La dose habituelle est de 5 mg, administrée en une seule perfusion intraveineuse par votre médecin ou votre infirmière. Cette perfusion durera au moins 15 minutes. Acide Zolédronique Teva Generics 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 Teva Generics. Il est important de suivre attentivement son conseil afin de prévenir une trop grande diminution de la calcémie (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 Teva Generics et aliments et boissons**

Assurez-vous de boire suffisamment (au moins un à deux verres) avant et après le traitement par Acide Zolédronique Teva Generics, selon les instructions de votre médecin : ceci afin d'éviter une déshydratation. Vous pouvez manger normalement le jour du traitement par Acide Zolédronique Teva Generics. Ceci est particulièrement important chez les patients qui prennent des diurétiques (médicament éliminant l'eau) et chez les personnes âgées.

### **Si vous oubliez une dose d'Acide Zolédronique Teva Generics**

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

### **Avant d'arrêter le traitement par Acide Zolédronique Teva Generics**

Si vous envisagez d'arrêter le traitement par Acide Zolédronique Teva Generics, 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 Teva Generics.

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 infirmière.

#### **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 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 Teva Generics. 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 développer ces effets indésirables diminue avec les doses suivantes d'Acide Zolédronique Teva Generics.

##### **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 Acide Zolédronique Teva Generics dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. A ce jour, il n'est pas clairement établi qu'Acide Zolédronique Teva Generics entraîne ces irrégularités du rythme cardiaque mais en cas de survenue de ces symptômes après avoir reçu Acide Zolédronique Teva Generics vous devez en faire part à votre médecin.

Un gonflement et/ou une douleur au point d'injection peuvent se produire.

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

Réactions cutanées telles que rougeur.

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

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

Douleurs au niveau de la bouche, des dents et de la mâchoire, gonflement ou plaies à l'intérieur de la bouche, 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 dentiste si vous présentez l'un de ces symptômes.

Des troubles rénaux (par exemple, diminution du volume d'urine émis) peuvent survenir. Votre médecin doit faire réaliser un examen sanguin afin de vérifier votre fonction rénale avant chaque administration d'Acide Zolédronique Teva Generics. 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 Teva Generics, 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 Teva Generics peut également avoir d'autres effets indésirables**

###### **Très fréquents : pouvant affecter plus d'1 personne sur 10**

Fièvre.

###### **Fréquents : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10**

Maux de tête, vertiges, nausées, vomissements, diarrhées, douleur dans les muscles, douleurs au niveau des os 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.

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, engourdissements ou sensation de fourmillements, particulièrement autour de la bouche ont été rapportés.

Peu fréquents : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100

Symptômes pseudo-grippaux, 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 de picotements, 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, douleurs abdominales, 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 ou trouble 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 de l'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.

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

Réactions allergiques sévères incluant des sensations de vertige et des difficultés respiratoires, gonflement principalement du visage et de la gorge, diminution de la pression artérielle, déshydratation secondaire à des symptômes faisant suite à l'administration tels que fièvre, vomissements et diarrhées.

**Déclaration des effets secondaires**

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

**5. Comment conserver Acide Zolédronique Teva Generics**

Votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière sait dans quelles conditions conserver correctement Acide Zolédronique Teva Generics.

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

- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et l'étiquette du flacon après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- Avant ouverture, le flacon ne requière pas de précaution particulière de conservation.
- Après ouverture du flacon, la stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 24 heures entre 2 et 8°C et à 25°C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si l'utilisation n'est pas immédiate, les durées et les conditions de conservation avant l'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur. Ces durées ne devraient normalement pas dépasser 24 heures, à une température comprise entre 2 et 8°C. Avant l'administration, il faut laisser la solution réfrigérée atteindre la température ambiante.

- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez une décoloration de la solution ou la présence de particules.
- Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## 6. Contenu de la boîte et autres informations

### Que contient Acide Zolédronique Teva Generics

- La substance active est l'acide zolédronique. Un flacon contient 5 mg d'acide zolédronique anhydre (sous forme de monohydrate). Chaque ml de solution contient 0,05 mg d'acide zolédronique anhydre (sous forme de monohydrate).
- Les autres composants sont : mannitol, citrate de sodium et eau pour préparations injectables.

### Qu'est-ce que Acide Zolédronique Teva Generics et contenu de l'emballage extérieur

Acide Zolédronique Teva Generics est une solution claire et incolore. La solution prête à l'emploi pour perfusion est présentée en flacon de 100 ml en plastique incolore. Conditionnements de 1, 5 ou 10 flacons. Les conditionnements de 5 ou 10 flacons sont uniquement disponibles en conditionnement multiple contenant 5 ou 10 boîtes de 1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Teva B.V.  
Swensweg 5, 2031GA Haarlem  
Pays-Bas

### Fabricant

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82  
2100 Gödöllő  
Hongrie

Pharmachémie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Pays Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

#### België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

#### Lietuva

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 02 03

#### България

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

#### Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél: +32 3 820 73 73

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti  
filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**España**

Teva Pharma S.L.U.  
Tél: +34 91 387 32 80

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 7800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 37 20 000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Italia**

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

**Κύπρος**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 323 666

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 51 321  
740

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Österreich**

ratiopharm Arzenimittel  
Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1 97007-0

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 345 93 00

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +40 21 230 65 24

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

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

#### **Autres sources d'informations**

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

---

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé

#### **Comment préparer et administrer Acide Zolédronique Teva Generics en flacon**

- Acide Zolédronique Teva Generics 5 mg solution pour perfusion en flacon est prêt à l'emploi.

Réservé à l'usage unique. Toute solution non utilisée doit être jetée. Seule une solution limpide, exempte de particules et de coloration doit être utilisée. Acide Zolédronique Teva Generics ne doit pas être mélangé ou administré par voie intraveineuse avec un autre médicament, et doit être administré avec une ligne de perfusion séparée, avec prise d'air, à vitesse de perfusion constante. La durée de perfusion ne doit pas être inférieure à 15 minutes. Acide Zolédronique Teva Generics 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. Les 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 Teva Generics**

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et le flacon après EXP
- Avant ouverture, le flacon ne requière pas de précaution particulière de conservation.
- Après ouverture du flacon : il faut utiliser le produit 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. Ces durées 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.

## Notice : Information de l'utilisateur

### Acide Zolédronique Teva Generics 5 mg, solution pour perfusion en poche 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 infirmière.
- Si vous présentez un effet indésirable parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. Y compris tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice :**

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

#### **1. Qu'est ce-que Acide Zolédronique Teva Generics et dans quels cas est-il utilisé**

Acide Zolédronique Teva Generics contient une substance active appelée l'acide zolédronique. Il appartient à la classe de médicaments appelés bisphosphonates et il est utilisé pour traiter les femmes ménopausées et les hommes adultes atteints d'ostéoporose ou d'ostéoporose causée par un traitement corticoïde, et pour traiter la maladie de Paget chez l'adulte.

#### **Ostéoporose**

L'ostéoporose est une maladie induisant un amincissement et une fragilisation des os. Elle est fréquente chez les femmes après la ménopause mais peut également survenir chez les hommes. A la ménopause, les ovaires arrêtent leur production d'hormones féminines, les estrogènes, qui permettent de maintenir les os en bonne santé. Après la ménopause, une perte osseuse survient, les os deviennent plus fragiles et se cassent plus facilement. L'ostéoporose peut également survenir chez les hommes et les femmes en raison d'un traitement prolongé par corticoïdes qui peut affecter la solidité des os. De nombreux patients atteints d'ostéoporose n'ont aucun symptôme, mais ils présentent néanmoins un risque de fracture osseuse car l'ostéoporose a fragilisé leurs os. Une diminution du taux circulant des hormones sexuelles, principalement des estrogènes convertis à partir des androgènes, joue aussi un rôle dans la perte osseuse graduelle observée chez les hommes. Acide Zolédronique Teva Generics renforce l'os et réduit donc le risque de fractures à la fois chez les hommes et chez les femmes. Acide Zolédronique Teva Generics est également utilisé chez les patients qui ont récemment eu une fracture de hanche à la suite d'un traumatisme mineur, tel qu'une chute et par conséquent, qui sont à risque de fractures osseuses répétées.

#### **Maladie de Paget**

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 Teva Generics 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 Teva Generics**

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

### **Vous ne devez pas recevoir Acide Zolédronique Teva Generics**

- si vous êtes allergique à l'acide zolédronique, à d'autres bisphosphonates ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (listés 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**

Informez votre médecin, avant de recevoir Acide Zolédronique Teva Generics :

- si vous êtes traité(e) par tout autre médicament du groupe des bisphosphonates, car les effets de ces médicaments associés à Acide Zolédronique Teva Generics ne sont pas connus. Il s'agit par exemple de Zometa ou Aclasta (des médicaments qui contiennent également de l'acide zolédronique et sont utilisés pour traiter la même maladie ou l'ostéoporose ou d'autres maladies non cancéreuses de l'os).
- si vous avez des problèmes rénaux 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.

Avant de recevoir votre traitement par Acide Zolédronique Teva Generics, informez votre médecin si vous avez (ou avez eu) une douleur, un gonflement ou un engourdissement de votre gencive ou de votre mâchoire ou des deux, si votre mâchoire vous semble lourde ou si vous avez perdu une dent. Avant de bénéficier d'un soin dentaire ou d'une chirurgie dentaire, informez votre dentiste que vous êtes traité par Acide Zolédronique Teva Generics.

### **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 Teva Generics. 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 Teva Generics, comme demandé par votre professionnel de santé.

### **Enfants et adolescents**

Acide Zolédronique Teva Generics n'est pas recommandé chez les patients âgés de moins de 18 ans. L'utilisation d'Acide Zolédronique Teva Generics chez l'enfant et l'adolescent n'a pas été étudiée.

### **Autres médicaments et Acide Zolédronique Teva Generics**

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière, si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre un autre médicament.

Il est particulièrement 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 aminoglycosides) ou diurétiques (médicament éliminant l'eau) qui peuvent entraîner une déshydratation.

### **Grossesse et allaitement**

Vous ne devez pas recevoir Acide Zolédronique Teva Generics si vous êtes enceinte, ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse.

Demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière avant de prendre ce médicament.

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

Acide Zolédronique Teva Generics n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si vous vous sentez pris de vertiges pendant le traitement par Acide Zolédronique Teva Generics, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux.

### **Acide Zolédronique Teva Generics contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par 100 ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement "sans sodium".

### **3. Comment est administré Acide Zolédronique Teva Generics**

Suivez attentivement les instructions données par votre médecin ou votre infirmière. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre infirmière.

#### **Ostéoporose**

La dose habituelle est de 5 mg, administrée par votre médecin ou votre infirmière sous forme d'une perfusion intraveineuse par an. La perfusion durera au moins 15 minutes.

Il est important de prendre une supplémentation en calcium et vitamine D (par exemple sous forme de comprimés), selon les instructions de votre médecin.

Pour l'ostéoporose, Acide Zolédronique Teva Generics agit pendant un an. Votre médecin vous indiquera quand recevoir votre prochaine dose.

#### **Maladie de Paget**

La dose habituelle est de 5 mg, administrée en une seule perfusion intraveineuse par votre médecin ou votre infirmière. Cette perfusion durera au moins 15 minutes. Acide Zolédronique Teva Generics 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 Teva Generics. Il est important de suivre attentivement son conseil afin de prévenir une trop grande diminution de la calcémie (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 Teva Generics et aliments et boissons**

Assurez-vous de boire suffisamment (au moins un à deux verres) avant et après le traitement par Acide Zolédronique Teva Generics, selon les instructions de votre médecin : ceci afin d'éviter une déshydratation. Vous pouvez manger normalement le jour du traitement par Acide Zolédronique Teva Generics. Ceci est particulièrement important chez les patients qui prennent des diurétiques (médicament éliminant l'eau) et chez les personnes âgées.

#### **Si vous oubliez une dose d'Acide Zolédronique Teva Generics**

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

#### **Avant d'arrêter le traitement par Acide Zolédronique Teva Generics**

Si vous envisagez d'arrêter le traitement par Acide Zolédronique Teva Generics, 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 Teva Generics.

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 infirmière.

#### **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 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 Teva Generics. 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 développer ces effets indésirables diminue avec les doses suivantes d'Acide Zolédronique Teva Generics.

##### **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 Acide Zolédronique Teva Generics dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. A ce jour, il n'est pas clairement établi qu'Acide Zolédronique Teva Generics entraîne ces irrégularités du rythme cardiaque mais en cas de survenue de ces symptômes après avoir reçu Acide Zolédronique Teva Generics vous devez en faire part à votre médecin. Un gonflement et/ou une douleur au point d'injection peuvent se produire.

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

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

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

Douleurs au niveau de la bouche, des dents et de la mâchoire, gonflement ou plaies à l'intérieur de la bouche, 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 dentiste si vous présentez l'un de ces symptômes.

Des troubles rénaux (par exemple, diminution du volume d'urine émis) peuvent survenir. Votre médecin doit faire réaliser un examen sanguin afin de vérifier votre fonction rénale avant chaque administration d'Acide Zolédronique Teva Generics. 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 Teva Generics, 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 Teva Generics peut également avoir d'autres effets indésirables**

###### **Très fréquents : pouvant affecter plus d'1 personne sur 10**

Fièvre.

###### **Fréquents : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10**

Maux de tête, vertiges, nausées, vomissements, diarrhées, douleur dans les muscles, douleurs au niveau des os 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.

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, engourdissements ou sensation de fourmillements, particulièrement autour de la bouche ont été rapportés.

Peu fréquents : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100

Symptômes pseudo-grippaux, 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 de picotements, 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, douleurs abdominales, 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 ou trouble 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 de l'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.

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

Réactions allergiques sévères incluant des sensations de vertige et des difficultés respiratoires, gonflement principalement du visage et de la gorge, diminution de la pression artérielle, déshydratation secondaire à des symptômes faisant suite à l'administration tels que fièvre, vomissements et diarrhées.

**Déclaration des effets secondaires**

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

**5. Comment conserver Acide Zolédronique Teva Generics**

Votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière sait dans quelles conditions conserver correctement Acide Zolédronique Teva Generics.

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

- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la poche et la boîte après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
- Après ouverture du flacon, la stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 24 heures entre 2 et 8°C et à 25°C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si l'utilisation n'est pas immédiate, les durées et les conditions de conservation avant l'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur. Ces durées ne devraient normalement pas dépasser 24 heures, à une température comprise entre 2 et 8°C. Avant l'administration, il faut laisser la solution réfrigérée atteindre la température ambiante.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez une décoloration de la solution ou la présence de particules.

- Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

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

### Que contient Acide Zolédronique Teva Generics

- La substance active est l'acide zolédronique. Une poche contient 5 mg d'acide zolédronique anhydre (sous forme de monohydrate). Chaque ml de solution contient 0,05 mg d'acide zolédronique anhydre (sous forme de monohydrate).
- Les autres composants sont : mannitol, citrate de sodium et eau pour préparations injectables.

### Qu'est-ce que Acide Zolédronique Teva Generics et contenu de l'emballage extérieur

Acide Zolédronique Teva Generics est une solution claire et incolore pour perfusion. La solution prête à l'emploi pour perfusion est présentée en poche polyoléfine/butylène-éthylène-styrène (BES) avec sur-poche. Chaque poche contient 100 ml de solution. Boite multiple contenant 5 ou 10 poches.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Teva B.V.  
Swensweg 5, 2031GA Haarlem  
Pays-Bas

### Fabricant

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82  
2100 Gödöllő  
Hongrie

Pharmachémie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Pays Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

#### België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

#### Lietuva

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 02 03

#### България

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

#### Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél: +32 3 820 73 73

#### Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

#### Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt  
Tel.: +36 1 288 64 00

#### Danmark

Teva Denmark A/S

#### Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 51 321

Tlf: +45 44 98 55 11

740

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228400

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti  
filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Österreich**

ratiopharm Arzenimittel  
Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1 97007-0

**España**

Teva Pharma S.L.U.  
Tél: +34 91 387 32 80

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 345 93 00

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 7800

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 37 20 000

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 21 230 65 24

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5726 7911

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Κύπρος**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**Latvija**

Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 323 666

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

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

**Autres sources d'informations**

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

-----  
Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé

### **Comment préparer et administrer Acide Zolédronique Teva Generics en poche**

- Acide Zolédronique Teva Generics 5 mg solution pour perfusion en poche est prêt à l'emploi.

Réservé à l'usage unique. Toute solution non utilisée doit être jetée. Seule une solution limpide, exempte de particules et de coloration doit être utilisée. Acide Zolédronique Teva Generics ne doit pas être mélangé ou administré par voie intraveineuse avec un autre médicament, et doit être administré avec une ligne de perfusion séparée, avec prise d'air, à vitesse de perfusion constante. La durée de perfusion ne doit pas être inférieure à 15 minutes. Acide Zolédronique Teva Generics 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. Les 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 Teva Generics**

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la poche après EXP.
- A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
- La stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 24 heures entre 2 et 8°C et à 25°C, D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. 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 pas normalement dépasser 24 heures à une température de 2°C à 8°C.