

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Acide Zolédronique Teva Pharma 5 mg, solution pour perfusion en flacon

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de 100 ml de solution 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).

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

- chez les femmes ménopausées
- chez les hommes adultes

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 Teva Pharma. Cela est particulièrement important pour les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients qui reçoivent un traitement diurétique

Un apport adapté en calcium et vitamine D est recommandé simultanément à l'administration d'Acide Zolédronique Teva Pharma.

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 Teva Pharma, 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 Teva Pharma, 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 Teva Pharma 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 125 000 UI de vitamine D administrée par voie orale ou par voie intramusculaire est recommandée avant la première perfusion d'Acide Zolédronique Teva Pharma.

Maladie de Paget

Pour la maladie de Paget, Acide Zolédronique Teva Pharma 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 Teva Pharma. 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 Teva Pharma (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 Teva Pharma 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

Acide Zolédronique Teva Pharma 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 ≥ 35 ml/min.

Patients insuffisants hépatiques

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

Personnes âgées (≥ 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 de l'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.

Acide Zolédronique Teva Pharma est administré par perfusion et donné lentement à un débit de perfusion constant. Le temps de la perfusion ne doit pas être inférieur à 15 minutes. Pour des informations sur la perfusion d'Acide Zolédronique Teva Pharma, voir rubrique 6.6.

Les patients traités par Acide Zolédronique Teva Pharma doivent recevoir la notice et la carte patient.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à d'autres bisphosphonates ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- 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 Teva Pharma chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 35 ml/min) est contre-indiquée en raison d'un risque plus élevé d'insuffisance rénale dans cette population.

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

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

- La clairance de la créatinine doit être calculée sur la base du poids corporel réel au moyen de la formule de Cockcroft-Gault avant chaque administration d'Acide Zolédronique Teva Pharma.
- 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.
- Acide Zolédronique Teva Pharma 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 Teva Pharma.
- La dose unique d'Acide Zolédronique Teva Pharma 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 Teva Pharma (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 Teva Pharma (voir rubrique 4.8).

Un apport adapté en calcium et vitamine D est recommandé simultanément à l'administration d'Acide Zolédronique Teva Pharma. 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 Teva Pharma (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 Teva Pharma 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 l'acide zolédronique (voir rubrique 4.8).

Ostéonécrose de la mâchoire (ONM)

Des ostéonécroses de la mâchoire ont été rapportées depuis la commercialisation chez des patients recevant de l'Acide Zolédronique Teva Pharma dans le traitement de l'ostéoporose (voir rubrique 4.8).

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

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

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

Tous les patients doivent être encouragés à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire, à faire effectuer des contrôles dentaires réguliers et à signaler immédiatement tout symptôme buccal tels que la mobilité dentaire, des douleurs ou un gonflement, la non-cicatrisation des plaies ou un écoulement pendant le traitement par l'acide zolédronique. Pendant la durée du traitement, les interventions dentaires invasives doivent être effectuées avec prudence et à distance des injections d'acide zolédronique.

Une prise en charge des patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire doit être mise en place en étroite collaboration entre le médecin traitant et un dentiste ou chirurgien stomatologiste ayant l'expertise des ostéonécroses de la mâchoire. Une interruption temporaire du traitement par l'acide zolédronique doit être considérée jusqu'à résolution du problème et si possible jusqu'à l'atténuation des facteurs de risque qui y contribuent.

Ostéonécrose du conduit auditif externe

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

Fractures atypiques du fémur

Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patients traités au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur du dessous du petit trochanter jusqu'au dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certains patients présentent une douleur dans la cuisse ou l'aîne, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire. Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. L'arrêt

du traitement par bisphosphonates chez les patients chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour le patient.

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

Général

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

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

Excipients

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 Teva Pharma 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

Femmes en âge de procréer

Acide Zolédronique Teva Pharma n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer.

Grossesse

Acide Zolédronique Teva Pharma 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

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

Fertilité

L'acide zolédronique a été étudié chez les rats pour les effets indésirables potentiels sur la fertilité des parents et de la génération F1. Ceci a donné lieu à des effets pharmacologiques exacerbés qui ont été considérés comme liés à l'inhibition du composé responsable de la mobilisation du calcium du

squelette, induisant une hypocalcémie 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

Des effets indésirables tels que des vertiges peuvent affecter la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

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 selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1

Infections et infestations	<i>Peu fréquent</i>	Grippe, rhinopharyngite
Affections hématologiques et du système lymphatique	<i>Peu fréquent</i>	Anémie
Affections du système immunitaire	<i>Fréquence indéterminée**</i>	Réactions d'hypersensibilité incluant de rares cas de bronchoconstriction, urticaire et angio-œdème et de très rares cas de réaction ou de choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<i>Fréquent</i>	Hypocalcémie*
	<i>Peu fréquent</i>	Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	<i>Peu fréquent</i>	Insomnie
Affections du système nerveux	<i>Fréquent</i>	Céphalées, vertiges
	<i>Peu fréquent</i>	Léthargie, paresthésies, somnolence, tremblements, syncope, dysgueusie
Affections oculaires	<i>Fréquent</i>	Hyperémie oculaire
	<i>Peu fréquent</i>	Conjonctivite, douleur oculaire
	<i>Rare</i>	Uvéite, épisclérite, iritis
	<i>Fréquence indéterminée**</i>	Sclérite et panophtalmie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	<i>Peu fréquent</i>	Vertiges
Affections cardiaques	<i>Fréquent</i>	Fibrillation auriculaire

	<i>Peu fréquent</i>	Palpitations
Affections vasculaires	<i>Peu fréquent</i> <i>Fréquence indéterminée**</i>	Hypertension, bouffées vasomotrices Hypotension (chez les patients présentant des facteurs de risque sous-jacents)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<i>Peu fréquent</i>	Toux, dyspnée
Affections gastro-intestinales	<i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	Nausées, vomissements, diarrhées Dyspepsie, douleur abdominale haute, douleur abdominale, reflux gastro-œsophagien, constipation, sécheresse buccale, œsophagite, douleur dentaire, gastrite [#]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Peu fréquent</i>	Eruption cutanée, hyperhidrose, prurit, érythème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i> <i>Rare</i> <i>Très 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) Ostéonécrose du conduit auditif externe† (effet indésirable de la classe des bisphosphonates) Ostéonécroses de la mâchoire (voir rubriques 4.4 et 4.8 Effets de classe)
Affections du rein et des voies urinaires	<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 risque 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)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<i>Très fréquent</i> <i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i> <i>Fréquence indéterminée**</i>	Pyrexie 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

Investigations	<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.	
**	Basé sur des données après commercialisation. La fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles.	
†	Identifié depuis la commercialisation.	

Description d'effets indésirables sélectionnés

Fibrillations auriculaires

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 sur 3 862) et de 1,9 % (75 sur 3 852) chez les patientes recevant respectivement l'acide zolédronique et le placebo. Le taux de fibrillations auriculaires classées comme événements indésirables graves était de 1,3 % (51 sur 3 862) chez les patientes traitées par 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 acide zolédronique (2,6 %) et le groupe placebo (2,1 %). L'incidence globale des fibrillations auriculaires rapportées comme événement indésirable grave était de 1,3 % pour le groupe acide zolédronique et de 0,8 % pour le groupe placebo.

Effets de classe :

Altération de la fonction rénale

L'acide zolédronique a été associé à une altération de la fonction rénale se manifestant sous forme d'une détérioration de la fonction rénale (c'est-à-dire 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 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 l'acide zolédronique comparé à 21 % des patients traités avec acide zolédronique dans les études de la maladie de Paget. La fréquence d'hypocalcémie était beaucoup moins élevée avec les perfusions suivantes.

Tous les patients ont reçu une supplémentation en vitamine D et en calcium : dans l'étude menée sur l'ostéoporose post-ménopausique, dans l'étude sur la prévention des fractures cliniques après fracture de hanche ainsi que dans les études de la maladie de Paget (voir également rubrique 4.2). Dans l'étude

sur la prévention des fractures cliniques après fracture de hanche récente, les taux de vitamine D n'étaient pas mesurés en routine mais une dose de charge en vitamine D était donnée à la plupart des patients avant l'administration d'acide zolédronique (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 de la mâchoire ont été rapportés, principalement chez des patients atteints d'un cancer et traités par des médicaments inhibiteurs de la résorption osseuse, dont l'acide zolédronique (voir rubrique 4.4). Au cours d'une vaste étude clinique réalisée chez 7 736 patientes, un cas d'ostéonécrose de la mâchoire a été rapporté chez une patiente traitée par acide zolédronique et chez une patiente traitée par le placebo. Des cas d'ostéonécroses de la mâchoire ont été rapportés depuis la commercialisation de l'Acide Zolédronique Teva Pharma.

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 synthase. 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) synthase et sa forte affinité de liaison pour l'os minéral.

Le traitement par 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 prévalentes ; 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 : calcitonine, 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.

Effet sur les fractures vertébrales morphométriques

L'acide zolédronique a 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).

Ce médicament n'est plus autorisé

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 acide zolédronique, une réduction de 60 % du risque de fracture vertébrale a été observée en comparaison aux patientes sous placebo ($p < 0,0001$).

Effet 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 patientes traitées 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.

Effet 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) incidence (%)	Placebo (N = 3 861) incidence (%)	Réduction absolue sur l'incidence des fractures en % (IC)	Réduction relative sur l'incidence des fractures en % (IC)
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)*
* valeur de $p < 0,001$, ** valeur de $p < 0,0001$				
(1) À 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 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 acide zolédronique. L'analyse par microtomodensitométrie (μ CT) a révélé une augmentation du volume osseux trabéculaire et une préservation de l'architecture de l'os trabéculaire chez les patientes traitées par 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 (β -CTX) ont été évalués à intervalles réguliers au cours de l'étude dans des sous-groupes incluant 517 à 1 246 patientes. À 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. À 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. À 12 mois, les taux de β -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 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 et 11,3 jours respectivement par rapport au groupe placebo et 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 intra-musculaire) 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.

Effet sur toutes les fractures cliniques

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

Tableau 4 Comparaisons 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)*
* valeur de $p < 0,05$, ** valeur de $p < 0,01$ (1) À 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 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 %]).

Effet 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 de 5,4 % au fémur total et de 4,3 % au col fémoral a été observée 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. À 24 mois, une augmentation significative de 3,6 % de la DMO du fémur total a été observée chez les patients traités par 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 acide zolédronique *versus* 8,7 % chez les hommes sous placebo.

Dans une autre étude réalisée chez les hommes (Étude 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 (≤ 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 1 000 mg de calcium-élément plus 400 à 1 000 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 acide zolédronique au rachis lombaire et au col fémoral à 12 mois comparée au risédronate ($p < 0,03$ pour toutes les valeurs). Dans le sous-groupe de patients recevant des glucocorticoïdes pendant plus de 3 mois avant la randomisation, l'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, l'acide zolédronique a augmenté la DMO au rachis lombaire de 2,60 % *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. À 6 mois, l'acide zolédronique a montré des taux de réponse et de normalisation des phosphatases alcalines sériques (PAS) de 96 % (169/176) et 89 % (156/176) comparé à 74 % (127/171) et 58 % (99/171) pour le risédronate ($p < 0,001$ pour toutes les valeurs).

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

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

Six patients pour lesquels une réponse thérapeutique a été observée 6 mois après le traitement par Acide Zolédronique Teva Pharma, ont de nouveau été traités par Acide Zolédronique Teva Pharma dans le cadre d'une rechute apparue après une durée moyenne de suivi de 6,5 ans à partir du traitement initial. Cinq des 6 patients, avaient un taux de phosphatases alcalines sériques compris dans l'intervalle de valeurs normales à 6 mois (dernière observation reportée, 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 des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence contenant l'acide zolédronique dans tous

les sous-groupes de la population pédiatrique dans la maladie de Paget, l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures, l'ostéoporose chez les hommes à risque élevé de 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 (α et β , 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 ± 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 structurale 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 ± 33 % de la clairance de la créatinine, avec une valeur moyenne de 84 ± 29 ml/min (extrêmes : 22 ml/min et 143 ml/min) chez les 64 patients étudiés. Les légères augmentations de l'ASC_(0-24h) 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 d'Acide Zolédronique Teva Pharma 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,

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

18 mois.

Après ouverture : 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 et 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 en polymère oléfine cyclique (COP) fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutyl/butyl et une capsule d'aluminium avec une capsule en plastique violet.
Chaque flacon contient 100 ml de solution.

Acide Zolédronique Teva Pharma est présenté en conditionnement de 1 flacon et en conditionnements multiples de 5 (5 x 1) ou 10 (10 x 1) flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Réservé à l'usage unique.

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

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

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

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

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

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

EU/1/12/772/001
EU/1/12/772/002
EU/1/12/772/005

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

Date de première autorisation : 16 août 2012

Date de dernier renouvellement :

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. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Acide Zolédronique Teva Pharma 5 mg, solution pour perfusion en poche

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque 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).

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

- chez les femmes ménopausées,
- chez les hommes adultes,

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 Teva Pharma. Cela est particulièrement important pour les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients qui reçoivent un traitement diurétique.

Un apport adapté en calcium et vitamine D est recommandé simultanément à l'administration d'Acide Zolédronique Teva Pharma.

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 Teva Pharma, 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 Teva Pharma, 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 Teva Pharma 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 125 000 UI de vitamine D administrée par voie orale ou par voie intramusculaire est recommandée avant la première perfusion d'Acide Zolédronique Teva Pharma.

Maladie de Paget

Pour la maladie de Paget, Acide Zolédronique Teva Pharma 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 Teva Pharma. 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 Teva Pharma (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 Teva Pharma 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

Acide Zolédronique Teva Pharma 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 ≥ 35 ml/min.

Patients insuffisants hépatiques

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

Personnes âgées (≥ 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 de l'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.

Acide Zolédronique Teva Pharma est administré par perfusion et donné lentement à un débit de perfusion constant. Le temps de la perfusion ne doit pas être inférieur à 15 minutes. Pour des informations sur la perfusion d'Acide Zolédronique Teva Pharma, voir rubrique 6.6.

Les patients traités par Acide Zolédronique Teva Pharma doivent recevoir la notice et la carte patient.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à d'autres bisphosphonates ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- 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 Teva Pharma chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 35 ml/min) est contre-indiquée, en raison d'un risque plus élevé d'insuffisance rénale dans cette population.

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

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

- La clairance de la créatinine doit être calculée sur la base du poids corporel réel au moyen de la formule de Cockcroft-Gault avant chaque administration d'Acide Zolédronique Teva Pharma.
- 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.
- Acide Zolédronique Teva Pharma 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 Teva Pharma.
- La dose unique d'Acide Zolédronique Teva Pharma 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 Teva Pharma (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 Teva Pharma (voir rubrique 4.8).

Un apport adapté en calcium et vitamine D est recommandé simultanément à l'administration d'Acide Zolédronique Teva Pharma. 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 Teva Pharma (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 Teva Pharma 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 l'acide zolédronique (voir rubrique 4.8).

Ostéonécrose de la mâchoire (ONM)

Des ostéonécroses de la mâchoire ont été rapportées depuis la commercialisation chez des patients recevant de l'Acide Zolédronique Teva Pharma dans le traitement de l'ostéoporose (voir rubrique 4.8).

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

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

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

Tous les patients doivent être encouragés à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire, à faire effectuer des contrôles dentaires réguliers et à signaler immédiatement tout symptôme buccal tels que la mobilité dentaire, des douleurs ou un gonflement, la non-cicatrisation des plaies ou un écoulement pendant le traitement par l'acide zolédronique. Pendant la durée du traitement, les interventions dentaires invasives doivent être effectuées avec prudence et à distance des injections d'acide zolédronique.

Une prise en charge des patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire doit être mise en place en étroite collaboration entre le médecin traitant et un dentiste ou chirurgien stomatologiste ayant l'expertise des ostéonécroses de la mâchoire. Une interruption temporaire du traitement par l'acide zolédronique doit être considérée jusqu'à résolution du problème et si possible jusqu'à l'atténuation des facteurs de risque qui y contribuent.

Ostéonécrose du conduit auditif externe

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

Fractures atypiques du fémur

Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patients traités au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur du dessous du petit trochanter jusqu'au dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certains patients présentent une douleur dans la cuisse ou l'aîne, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire. Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. L'arrêt

du traitement par bisphosphonates chez les patients chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour le patient.

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

Général

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

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

Excipients

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 Teva Pharma 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

Femmes en âge de procréer

Acide Zolédronique Teva Pharma n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer.

Grossesse

Acide Zolédronique Teva Pharma 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

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

Fertilité

L'acide zolédronique a été étudié chez les rats pour les effets indésirables potentiels sur la fertilité des parents et de la génération F1. Ceci a donné lieu à des effets pharmacologiques exacerbés qui ont été considérés comme liés à l'inhibition du composé responsable de la mobilisation du calcium du

squelette, induisant une hypocalcémie 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

Des effets indésirables tels que des vertiges peuvent affecter la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

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 selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1

Infections et infestations	<i>Peu fréquent</i>	Grippe, rhinopharyngite
Affections hématologiques et du système lymphatique	<i>Peu fréquent</i>	Anémie
Affections du système immunitaire	<i>Fréquence indéterminée**</i>	Réactions d'hypersensibilité incluant de rares cas de bronchoconstriction, urticaire et angio-œdème et de très rares cas de réaction ou de choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<i>Fréquent</i>	Hypocalcémie*
	<i>Peu fréquent</i>	Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	<i>Peu fréquent</i>	Insomnie
Affections du système nerveux	<i>Fréquent</i>	Céphalées, vertiges
	<i>Peu fréquent</i>	Léthargie, paresthésies, somnolence, tremblements, syncope, dysgueusie
Affections oculaires	<i>Fréquent</i>	Hyperémie oculaire
	<i>Peu fréquent</i>	Conjonctivite, douleur oculaire
	<i>Rare</i>	Uvéite, épisclérite, iritis
	<i>Fréquence indéterminée**</i>	Sclérite et panophtalmie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	<i>Peu fréquent</i>	Vertiges
Affections cardiaques	<i>Fréquent</i>	Fibrillation auriculaire

	<i>Peu fréquent</i>	Palpitations
Affections vasculaires	<i>Peu fréquent</i> <i>Fréquence indéterminée**</i>	Hypertension, bouffées vasomotrices Hypotension (chez les patients présentant des facteurs de risque sous-jacents)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<i>Peu fréquent</i>	Toux, dyspnée
Affections gastro-intestinales	<i>Fréquent</i>	Nausées, vomissements, diarrhées
	<i>Peu fréquent</i>	Dyspepsie, douleur abdominale haute, douleur abdominale, reflux gastro-œsophagien, constipation, sécheresse buccale, œsophagite, douleur dentaire, gastrite#
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Peu fréquent</i>	Eruption cutanée, hyperhidrose, prurit, érythème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i> <i>Rare</i> <i>Très 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) Ostéonécrose du conduit auditif externe† (effet indésirable de la classe des bisphosphonates) Ostéonécroses de la mâchoire (voir rubriques 4.4 et 4.8 Effets de classe)
Affections du rein et des voies urinaires	<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 risque 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)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<i>Très fréquent</i> <i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i> <i>Fréquence indéterminée**</i>	Pyrexie 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

Investigations	<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.	
**	Basé sur des données après commercialisation. La fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles.	
†	Identifié depuis la commercialisation.	

Description d'effets indésirables sélectionnés

Fibrillations auriculaires

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 sur 3 862) et de 1,9 % (75 sur 3 852) chez les patientes recevant respectivement l'acide zolédronique et le placebo. Le taux de fibrillations auriculaires classées comme événements indésirables graves était de 1,3 % (51 sur 3 862) chez les patientes traitées par 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 acide zolédronique (2,6 %) et le groupe placebo (2,1 %). L'incidence globale des fibrillations auriculaires rapportées comme événement indésirable grave était de 1,3 % pour le groupe acide zolédronique et de 0,8 % pour le groupe placebo.

Effets de classe :

Altération de la fonction rénale

L'acide zolédronique a été associé à une altération de la fonction rénale se manifestant sous forme d'une détérioration de la fonction rénale (c'est-à-dire 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 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 l'acide zolédronique comparé à 21 % des patients traités avec acide zolédronique dans les études de la maladie de Paget. La fréquence d'hypocalcémie était beaucoup moins élevée avec les perfusions suivantes.

Tous les patients ont reçu une supplémentation en vitamine D et en calcium : dans l'étude menée sur l'ostéoporose post-ménopausique, dans l'étude sur la prévention des fractures cliniques après fracture de hanche ainsi que dans les études de la maladie de Paget (voir également rubrique 4.2). Dans l'étude

sur la prévention des fractures cliniques après fracture de hanche récente, les taux de vitamine D n'étaient pas mesurés en routine mais une dose de charge en vitamine D était donnée à la plupart des patients avant l'administration d'acide zolédronique (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 de la mâchoire ont été rapportés, principalement chez des patients atteints d'un cancer et traités par des médicaments inhibiteurs de la résorption osseuse, dont l'acide zolédronique (voir rubrique 4.4). Au cours d'une vaste étude clinique réalisée chez 7 736 patientes, un cas d'ostéonécrose de la mâchoire a été rapporté chez une patiente traitée par acide zolédronique et chez une patiente traitée par le placebo. Des cas d'ostéonécroses de la mâchoire ont été rapportés depuis la commercialisation de l'Acide Zolédronique Teva Pharma.

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 synthase. 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) synthase et sa forte affinité de liaison pour l'os minéral.

Le traitement par 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 prévalentes ; 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 : calcitonine, 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.

Effet sur les fractures vertébrales morphométriques

L'acide zolédronique a 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 acide zolédronique, une réduction de 60 % du risque de fracture vertébrale a été observée en comparaison aux patientes sous placebo ($p < 0,0001$).

Effet 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 patientes traitées 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.

Effet 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) incidence (%)	Placebo (N = 3 861) incidence (%)	Réduction absolue sur l'incidence des fractures en % (IC)	Réduction relative sur l'incidence des fractures en % (IC)
Toute fracture	8,4	12,8	4,4 (3,0 ; 5,8)	33 (23 ; 42)**

clinique (1)				
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)*
* valeur de $p < 0,001$, ** valeur de $p < 0,0001$ (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 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 acide zolédronique. L'analyse par microtomodensitométrie (μ CT) a révélé une augmentation du volume osseux trabéculaire et une préservation de l'architecture de l'os trabéculaire chez les patientes traitées par 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 (β -CTX) ont été évalués à intervalles réguliers au cours de l'étude dans des sous-groupes incluant 517 à 1 246 patientes. À 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. À 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. À 12 mois, les taux de β -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 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 et 11,3 jours respectivement par rapport au groupe placebo et 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 intra-musculaire) 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.

Effet sur toutes les fractures cliniques

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

Ce médicament n'est plus autorisé

Tableau 4 Comparaisons 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)*
* valeur de $p < 0,05$, ** valeur de $p < 0,01$ (1) À 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 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 %]).

Effet sur la densité minérale osseuse (DMO)

Dans l'étude HORIZON-RFT, le traitement par l'acide zolédronique a significativement augmenté la DMO au fémur total et au col fémoral comparé au placebo, à toutes les mesures. Une augmentation de 5,4 % au fémur total et de 4,3 % au col fémoral a été observée 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. À 24 mois, une augmentation significative de 3,6 % de la DMO du fémur total a été observée chez les patients traités par 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 acide zolédronique *versus* 8,7 % chez les hommes sous placebo.

Dans une autre étude réalisée chez les hommes (Étude 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 (≤ 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 1 000 mg de calcium-élément plus 400 à 1 000 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 acide zolédronique au rachis lombaire et au col fémoral à 12 mois comparée au risédronate ($p < 0,03$ pour toutes les valeurs). Dans le sous-groupe de patients recevant des glucocorticoïdes pendant plus de 3 mois avant la randomisation, l'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, l'acide zolédronique a augmenté la DMO au rachis lombaire de 2,60 % *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. À 6 mois, l'acide zolédronique a montré des taux de réponse et de normalisation des phosphatases alcalines sériques (PAS) de 96 % (169/176) et 89 % (156/176) comparé à 74 % (127/171) et 58 % (99/171) pour le risédronate ($p < 0,001$ pour toutes les valeurs).

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

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

Six patients pour lesquels une réponse thérapeutique a été observée 6 mois après le traitement par Acide Zolédronique Teva Pharma, ont de nouveau été traités par Acide Zolédronique Teva Pharma dans le cadre d'une rechute apparue après une durée moyenne de suivi de 6,5 ans à partir du traitement initial. Cinq des 6 patients, avaient un taux de phosphatases alcalines sériques compris dans l'intervalle de valeurs normales à 6 mois (dernière observation reportée, 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 des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence contenant l'acide zolédronique dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la maladie de Paget, l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures, l'ostéoporose chez les hommes à risque

élevé de 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 (α et β , 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 ± 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 structurale 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 ± 33 % de la clairance de la créatinine, avec une valeur moyenne de 84 ± 29 ml/min (extrêmes : 22 ml/min et 143 ml/min) chez les 64 patients étudiés. Les légères augmentations de l'ASC_(0-24h) 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 d'Acide Zolédronique Teva Pharma 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,
Citrate de sodium,
Eau pour préparations injectables,

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

18 mois.

Après ouverture : 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 et 8°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 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.
Chaque poche contient 100 ml de solution.

Acide Zolédronique Teva Pharma est présenté en conditionnement multiple de 5 (5 x 1) ou 10 (10 x 1) poches.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Réservé à l'usage unique.

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

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

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

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

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

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

EU/1/12/772/003

EU/1/12/772/004

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

Date de première autorisation : 16 août 2012

Date de dernier renouvellement :

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

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
HU-2100 Godollo
Hongrie

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays6Bas

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)**

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

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

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

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

Un PGR actualisé doit être soumis :

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

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra fournir un programme éducationnel à tous les médecins susceptibles de prescrire ou d'utiliser Acide Zolédronique Teva Pharma dans les indications autorisées du traitement de l'ostéoporose avant la mise sur le marché dans les états membre. Avant la distribution du programme éducationnel, le titulaire devra obtenir l'accord des autorités nationales

compétentes sur le contenu et le format du matériel éducationnel, ainsi que sur le plan de communication. Le programme éducationnel 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 :

- 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 Acide Zolédronique Teva Pharma.
- 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 Acide Zolédronique Teva Pharma sur une période d'au moins 15 minutes.
- Le schéma posologique d'une fois par an.
- Une information sur la nécessité de fournir à tous les patients un matériel éducationnel et des conseils sur :
 - o La nécessité d'une supplémentation appropriée en calcium et en vitamine D, d'avoir une activité physique adaptée, une alimentation saine et de ne pas fumer.
 - o Les signes et symptômes clés des effets indésirables graves.
 - o Quand il est nécessaire de demander l'avis du professionnel de santé.

Le dossier d'information destiné au patient doit contenir les éléments clés suivants :

- 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.

De plus, les informations suivantes doivent être incluses dans le dossier d'information destiné au patient :

- La notice
- La carte patient sur les ostéonécroses de la mâchoire

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE DE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE (sans blue box)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Acide Zolédronique Teva Pharma 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, 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

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

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

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

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

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

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

EU/1/12/772/001 conditionnement multiple de 5 flacons
EU/1/12/772/002 conditionnement multiple de 10 flacons

13. NUMÉRO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (avec blue box)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Acide Zolédronique Teva Pharma 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, citrate de sodium et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion

Conditionnement multiple : 5 flacons de 100 ml.
Conditionnement multiple : 10 flacons de 100 ml.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

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

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

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

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

EU/1/12/772/001 conditionnement multiple de 5 flacons
EU/1/12/772/002 conditionnement multiple de 10 flacons

13. NUMÉRO DU LOT

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.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE DU CONDITIONNEMENT UNITAIRE (avec blue box)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Acide Zolédronique Teva Pharma 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, 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

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

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

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

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

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

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

EU/1/12/772/005 1 flacon

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Acide Zolédronique Teva Pharma 5 mg, solution pour perfusion
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, 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

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

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

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

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

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

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

EU/1/12/772/001 conditionnement multiple de 5 flacons
EU/1/12/772/002 conditionnement multiple de 10 flacons
EU/1/12/772/005 1 flacon

13. NUMÉRO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**POCHE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

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

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

Chaque 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, 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

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

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

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

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

EU/1/12/772/003 conditionnement multiple de 5 poches
EU/1/12/772/004 conditionnement multiple de 10 poches

13. NUMÉRO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE****17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**SURPOCHE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

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

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

Chaque 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, citrate de sodium et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion

1 poche de 100 ml. Partie d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

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

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

EU/1/12/772/003 conditionnement multiple de 5 poches
EU/1/12/772/004 conditionnement multiple de 10 poches

13. NUMÉRO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE****17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR (avec blue box)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

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

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

Chaque 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, citrate de sodium et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion

Conditionnement multiple : 5 poches de 100 ml
Conditionnement multiple : 10 poches de 100 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

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

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

EU/1/12/772/003 conditionnement multiple de 5 poches
EU/1/12/772/004 conditionnement multiple de 10 poches

13. NUMÉRO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : Information de l'utilisateur

Acide Zolédronique Teva Pharma 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 infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

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

1. Qu'est ce-ce que Acide Zolédronique Teva Pharma et dans quel cas est-il utilisé

Acide Zolédronique Teva Pharma 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 corticostéroïde utilisé pour traiter l'inflammation, 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. À 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 Pharma renforce l'os et réduit donc le risque de fractures à la fois chez les hommes et chez les femmes. Acide Zolédronique Teva Pharma 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 Pharma 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 Pharma

Avant de recevoir Acide Zolédronique Teva Pharma, 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 Pharma :

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

Avertissements et précautions

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère, avant de recevoir Acide Zolédronique Teva Pharma :

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

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

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

Avant de recevoir votre traitement par l'Acide Zolédronique Teva Pharma, informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si

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

Votre médecin peut vous demander de faire un examen dentaire avant de commencer le traitement par l'Acide Zolédronique Teva Pharma.

Pendant votre traitement par l'Acide Zolédronique Teva Pharma, vous devez maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire (y compris un brossage régulier des dents) et suivre des examens dentaires réguliers. Si vous portez des prothèses dentaires vous devez vous assurer qu'elles s'adaptent correctement. Si vous êtes sous traitement dentaire ou allez subir une chirurgie dentaire (telle que des extractions dentaires), informez votre médecin de votre traitement dentaire et informez votre dentiste que vous êtes traité par l'Acide Zolédronique Teva Pharma. Contactez immédiatement votre médecin et votre dentiste si vous rencontrez des problèmes au niveau de votre bouche ou de vos dents comme

un déchaussement des dents, des douleurs ou un gonflement, ou une non-cicatrisation des plaies ou un écoulement, car ceux-ci pourraient être les signes d'une ostéonécrose de la mâchoire.

Examen de surveillance

Votre médecin doit faire réaliser un examen sanguin afin de vérifier votre fonction rénale (taux de créatinine) avant chaque administration d'Acide Zolédronique Teva Pharma. 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 Pharma, comme demandé par votre professionnel de santé.

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et Acide Zolédronique Teva Pharma

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère, si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Il est important que votre médecin soit informé de tous les médicaments que vous prenez, particulièrement si vous prenez des médicaments connus comme étant nuisibles pour vos reins (par exemple aminoglycosides) ou diurétiques (médicament éliminant l'eau) qui peuvent entraîner une déshydratation.

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas recevoir Acide Zolédronique Teva Pharma 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 infirmier/ère avant d'utiliser ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Acide Zolédronique Teva Pharma 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 Pharma

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

Ostéoporose

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

Dans le cas où vous avez eu récemment une fracture de hanche, il est recommandé qu'Acide Zolédronique Teva Pharma soit administré 2 semaines ou plus après réparation de votre fracture.

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 Pharma agit pendant un an. Votre médecin vous indiquera quand recevoir votre prochaine dose.

Maladie de Paget

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

La dose habituelle est de 5 mg, administrée en une seule perfusion intraveineuse par votre médecin ou votre infirmier/ère. Cette perfusion durera au moins 15 minutes. Acide Zolédronique Teva Pharma peut agir pendant plus d'un an, et votre médecin vous indiquera si vous avez besoin d'être traité(e) 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 Pharma. 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 Pharma avec des aliments et boissons

Assurez-vous de boire suffisamment (au moins un à deux verres) avant et après le traitement par Acide Zolédronique Teva Pharma, selon les instructions de votre médecin : ceci afin d'éviter une déshydratation. Vous pouvez manger normalement le jour du traitement par Acide Zolédronique Teva Pharma. Ceci est particulièrement important chez les patients qui prennent des diurétiques (médicament éliminant l'eau) et chez les personnes âgées (65 ans ou plus).

Si vous oubliez une dose d'Acide Zolédronique Teva Pharma

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

Avant d'arrêter le traitement par Acide Zolédronique Teva Pharma

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

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

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 Pharma. 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 Pharma.

Certains effets indésirables peuvent être graves

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

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

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

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

Très rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

Consultez votre médecin si vous présentez des douleurs de l'oreille, des écoulements de l'oreille et/ou une infection de l'oreille. Il pourrait s'agir de signes de lésion osseuse de l'oreille.

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

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

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 Pharma. 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 Pharma, 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 Pharma peut également avoir d'autres effets indésirables

Très fréquent : pouvant affecter plus d'1 personne sur 10

Fièvre.

Fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

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

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

Peu fréquent : 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 (pouvant 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 une gêne 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 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 Pharma

Votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère sait dans quelles conditions conserver correctement Acide Zolédronique Teva Pharma.

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

- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Avant ouverture, le flacon ne requiert pas de précautions particulières de conservation.
- Après ouverture du flacon, 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. 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.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez une décoloration de la solution ou la présence de particules.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Acide Zolédronique Teva Pharma

- 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 Pharma et contenu de l'emballage extérieur

Acide Zolédronique Teva Pharma 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
H-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,
Belgique/Belgien

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
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími+358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 214 235 910

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 1323 501 111

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 Pharma en flacon

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

Réserve 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 Pharma 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 Pharma 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 Pharma

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le flacon après EXP.

- Avant ouverture, le flacon ne requiert pas de précautions particulières 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.

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : Information de l'utilisateur

Acide Zolédronique Teva Pharma 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 infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

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

1. Qu'est ce-ce que Acide Zolédronique Teva Pharma et dans quel cas est-il utilisé

Acide Zolédronique Teva Pharma 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 corticostéroïde utilisé pour traiter l'inflammation, 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. À 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 Pharma renforce l'os et réduit donc le risque de fractures à la fois chez les hommes et chez les femmes. Acide Zolédronique Teva Pharma 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 Pharma 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 Pharma

Avant de recevoir Acide Zolédronique Teva Pharma, 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 Pharma :

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

Avertissements et précautions

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère, avant de recevoir Acide Zolédronique Teva Pharma :

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

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

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

Avant de recevoir votre traitement par l'Acide Zolédronique Teva Pharma, informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si

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

Votre médecin peut vous demander de faire un examen dentaire avant de commencer le traitement par l'Acide Zolédronique Teva Pharma.

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

que vous êtes traité par l'Acide Zolédronique Teva Pharma. Contactez immédiatement votre médecin et votre dentiste si vous rencontrez des problèmes au niveau de votre bouche ou de vos dents comme un déchaussement des dents, des douleurs ou un gonflement, ou une non-cicatrisation des plaies ou un écoulement, car ceux-ci pourraient être les signes d'une ostéonécrose de la mâchoire.

Examen de surveillance

Votre médecin doit faire réaliser un examen sanguin afin de vérifier votre fonction rénale (taux de créatinine) avant chaque administration d'Acide Zolédronique Teva Pharma. 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 Pharma, comme demandé par votre professionnel de santé.

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et Acide Zolédronique Teva Pharma

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère, si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Il est important que votre médecin soit informé de tous les médicaments que vous prenez, particulièrement si vous prenez des médicaments connus comme étant nuisibles pour vos reins (par exemple aminoglycosides) ou diurétiques (médicament éliminant l'eau) qui peuvent entraîner une déshydratation.

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas recevoir Acide Zolédronique Teva Pharma 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 infirmier/ère avant d'utiliser ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Acide Zolédronique Teva Pharma 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 Pharma

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

Ostéoporose

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

Dans le cas où vous avez eu récemment une fracture de hanche, il est recommandé qu'Acide Zolédronique Teva Pharma soit administré 2 semaines ou plus après réparation de votre fracture.

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 Pharma agit pendant un an. Votre médecin vous indiquera quand recevoir votre prochaine dose.

Maladie de Paget

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

La dose habituelle est de 5 mg, administrée en une seule perfusion intraveineuse par votre médecin ou votre infirmier/ère. Cette perfusion durera au moins 15 minutes. Acide Zolédronique Teva Pharma peut agir pendant plus d'un an, et votre médecin vous indiquera si vous avez besoin d'être traité(e) 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 Pharma. 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 Pharma avec des aliments et boissons

Assurez-vous de boire suffisamment (au moins un à deux verres) avant et après le traitement par Acide Zolédronique Teva Pharma, selon les instructions de votre médecin : ceci afin d'éviter une déshydratation. Vous pouvez manger normalement le jour du traitement par Acide Zolédronique Teva Pharma. Ceci est particulièrement important chez les patients qui prennent des diurétiques (médicament éliminant l'eau) et chez les personnes âgées (65 ans ou plus).

Si vous oubliez une dose d'Acide Zolédronique Teva Pharma

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

Avant d'arrêter le traitement par Acide Zolédronique Teva Pharma

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

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

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 Pharma. 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 Pharma.

Certains effets indésirables peuvent être graves

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

Des irrégularités du rythme cardiaque (fibrillation auriculaire) ont été observées chez les patientes recevant Acide Zolédronique Teva Pharma dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. À

ce jour, il n'est pas clairement établi qu'Acide Zolédronique Teva Pharma entraîne ces irrégularités du rythme cardiaque mais en cas de survenue de ces symptômes après avoir reçu Acide Zolédronique Teva Pharma, vous devez en faire part à votre médecin.

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

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

Très rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

Consultez votre médecin si vous présentez des douleurs de l'oreille, des écoulements de l'oreille et/ou une infection de l'oreille. Il pourrait s'agir de signes de lésion osseuse de l'oreille.

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

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

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 Pharma. 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 Pharma, 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 Pharma peut également avoir d'autres effets indésirables

Très fréquent : pouvant affecter plus d'1 personne sur 10

Fièvre.

Fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

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

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

Peu fréquent : 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 (pouvant 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 une gêne 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 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 Pharma

Votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère sait dans quelles conditions conserver correctement Acide Zolédronique Teva Pharma.

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

- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la poche après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
- Après ouverture de la poche, 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. 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.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez une décoloration de la solution ou la présence de particules.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Acide Zolédronique Teva Pharma

- 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 Pharma et contenu de l'emballage extérieur

Acide Zolédronique Teva Pharma est une solution claire et incolore. 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. Boîte 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
H-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,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +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
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Portugal

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 214 235 910

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, Finnland
Sími: +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., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija
UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +44 1323 501 111

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 Pharma

- Acide Zolédronique Teva Pharma 5 mg solution pour perfusion 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 Pharma 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 Pharma 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 Pharma

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la poche après EXP.
- À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

- Après ouverture de la poche, 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. 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.

Ce médicament n'est plus autorisé