

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zoledronate EG 5 mg/100 ml solution pour perfusion

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de 100 ml de solution contient 5 mg d'acide zolédronique (sous forme monohydratée).

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

#### Excipient(s) à effet notoire:

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion

Solution transparente, incolore et stérile.

pH: 5,50-7,00

Osmolalité (Osmol/kg): 0,23-0,33

### 4. DONNEES 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 systémique au long cours

- chez les femmes ménopausées
- chez les hommes adultes

qui présentent un risque accru 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 de Zoledronate EG. Ceci est particulièrement important pour les patients âgés ( $\geq 65$  ans) et les patients qui reçoivent un traitement diurétique.

Un apport adéquat en calcium et vitamine D est recommandé simultanément à l'administration de Zoledronate EG.

##### Ostéoporose

Pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, de l'ostéoporose masculine et de l'ostéoporose associée à une corticothérapie systémique au long cours, la dose recommandée est une perfusion intraveineuse unique de 5 mg de Zoledronate EG, administrée une fois par an.

La durée optimale du traitement par bisphosphonates pour l'ostéoporose n'a pas été établie. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement au cas par cas en fonction des bénéfices et des risques potentiels de Zoledronate EG, 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 procéder à l'administration de Zoledronate EG 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 comprise entre 50 000 et 120 000 UI de vitamine D, administrée par voie orale ou par voie intramusculaire, est recommandée avant la première perfusion de Zoledronate EG.

#### Maladie de Paget

Pour le traitement de la maladie de Paget, Zoledronate EG doit uniquement être prescrit par des médecins expérimentés dans le traitement de cette pathologie osseuse. La dose recommandée est une perfusion intraveineuse unique de 5 mg de Zoledronate EG. Chez les patients atteints de la maladie de Paget, il est fortement conseillé d'administrer une supplémentation adéquate 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 de Zoledronate EG (voir rubrique 4.4).

Répétition du traitement de la maladie de Paget: Une période de rémission prolongée a été observée chez les patients répondeurs au traitement de la maladie de Paget après un traitement initial par Zoledronate EG. La répétition du traitement consiste en une perfusion intraveineuse supplémentaire de 5 mg de Zoledronate EG à un intervalle d'un an ou plus de l'administration initiale chez les patients qui ont présenté une rechute. Les données disponibles concernant une répétition de traitement de la maladie de Paget sont limitées (voir rubrique 5.1).

#### Populations particulières

##### *Patients atteints d'insuffisance rénale*

Zoledronate EG est contre-indiqué chez les patients dont la clairance de la créatinine est  $< 35$  ml/min (voir rubriques 4.3 et 4.4).

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

##### *Patients atteints d'insuffisance hépatique*

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

##### *Patients âgés ( $\geq 65$ ans)*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire car la biodisponibilité, la distribution et l'élimination étaient identiques chez les sujets âgés et chez les sujets plus jeunes.

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Zoledronate EG chez les enfants et les adolescents en dessous de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Zoledronate EG est administré à l'aide d'une ligne de perfusion avec évent et administrée lentement à une vitesse de perfusion constante. La durée de la perfusion ne doit pas être inférieure à 15 minutes. Pour des informations sur la perfusion de Zoledronate EG, voir rubrique 6.6.

Les patients traités par Zoledronate EG doivent recevoir la notice et la carte de rappel pour le patient.

### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au zolédronate; 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 clairance de la créatinine < 35 ml/min (voir rubrique 4.4).
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

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

#### Fonction rénale

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

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

Les précautions suivantes doivent être prises en compte afin de réduire au minimum 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 de Zoledronate EG.
- 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.
- Zoledronate EG doit être utilisé avec précaution en cas d'utilisation concomitante de médicaments susceptibles d'altérer la fonction rénale (voir rubrique 4.5).
- Les patients, en particulier les patients âgés et ceux recevant un traitement diurétique, doivent être correctement hydratés avant l'administration de Zoledronate EG.
- La dose unique de Zoledronate EG ne doit pas dépasser 5 mg et la durée de la perfusion doit être d'au minimum 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 Zoledronate EG (voir rubrique 4.3). Les autres troubles du métabolisme des minéraux (p. ex. hypoparathyroïdie, malabsorption intestinale du calcium) doivent également être traités de manière efficace. Une surveillance clinique de ces patients devra être envisagée par le médecin.

Un remodelage osseux élevé est l'une des caractéristiques de la maladie osseuse 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 de Zoledronate EG (voir rubrique 4.8).

Un apport adéquat en calcium et vitamine D est recommandé simultanément à l'administration de Zoledronate EG. 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 de Zoledronate EG (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 de Zoledronate EG chez les patients atteints de la maladie de Paget.

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

#### Ostéonécrose de la mâchoire

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

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

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 qu'anémie, coagulopathies, infection), tabagisme.
- Traitements concomitants: corticoïdes, chimiothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse, radiothérapie de la tête et du cou.
- Mauvaise hygiène bucco-dentaire, maladie parodontale, prothèses dentaires mal ajustées, antécédents de maladie dentaire, interventions dentaires invasives telles que des extractions dentaires.

Tous les patients doivent être encouragés à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire, à faire effectuer des contrôles dentaires réguliers et à signaler immédiatement tout symptôme buccal 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.

La 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 stomatologue ayant l'expertise des ostéonécroses de la mâchoire. Une interruption temporaire du traitement par acide zolédronique doit être envisagée jusqu'à résolution du problème, et si possible jusqu'à l'atténuation des facteurs de risque qui y contribuent.

#### Ostéonécrose du conduit auditif externe

Une ostéonécrose du conduit auditif externe a été rapportée avec les bisphosphonates, principalement en association avec un traitement de longue durée. Les facteurs de risques possibles pour l'ostéonécrose du conduit auditif externe incluent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou les facteurs de risque locaux tels que l'infection ou le traumatisme. Chez les patients traités par des bisphosphonates et présentant des symptômes à l'oreille, y compris des infections chroniques de l'oreille, il faut tenir compte de la possibilité d'une ostéonécrose du conduit auditif externe.

#### Fractures atypiques du fémur

Des fractures fémorales atypiques du sous-trochanter et de la diaphyse ont été signalées lors de traitements par bisphosphonates, principalement chez des patients suivant un traitement prolongé contre l'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 survenue de la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales; par conséquent, il y a lieu d'examiner le fémur controlatéral chez les patientes traitées par bisphosphonates qui ont subi une fracture du corps du fémur. 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.

#### Informations générales

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

D'autres médicaments contenant la substance active acide zolédronique sont disponibles pour des indications en oncologie. Les patients traités par Zoledronate EG ne doivent pas être traités par de tels produits ni par aucun autre bisphosphonate de manière concomitante, car les effets de ces associations ne sont pas connus.

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

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

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

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

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

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

##### Femmes en âge de procréer

Zoledronate EG n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer.

##### Grossesse

Zoledronate EG est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de l'acide zolédronique chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, dont des malformations (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'homme est inconnu.

##### Allaitement

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

##### Fertilité

L'acide zolédronique a été étudié chez le rat pour évaluer 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. Il n'a donc pas été possible de déterminer un effet de l'acide zolédronique sur la fertilité chez l'homme.

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

Des effets indésirables, tels que des étourdissements, 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 de Zoledronate EG. La majorité de ces effets est survenue dans les trois premiers jours suivant l'administration de Zoledronate EG, 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 plus faible dans une étude de moindre envergure (respectivement 19,5 %, 10,4 %, 10,7 % après la première, deuxième et troisième perfusion) qui avait utilisé un traitement préventif des effets indésirables.

##### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés dans le Tableau 1 par classe de systèmes d'organes et par fréquence selon la convention MedDRA. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante: très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1**

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

<b>du labyrinthe</b>		
<b>Affections cardiaques</b>	<i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	Fibrillation auriculaire Palpitations
<b>Affections vasculaires</b>	<i>Peu fréquent</i> <i>Fréquence indéterminée**</i>	Hypertension, bouffées congestives Hypotension (chez les patients présentant des facteurs de risque sous-jacents)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	<i>Peu fréquent</i>	Toux, dyspnée
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	<i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	Nausées, vomissements, diarrhée Dyspepsie, douleur abdominale haute, douleur abdominale, reflux gastro-œsophagien, constipation, sécheresse buccale, œsophagite, douleur dentaire, gastrite <sup>#</sup>
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	<i>Peu fréquent</i>	Eruption cutanée, hyperhidrose, prurit, érythème
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	<i>Fréquent</i>  <i>Peu fréquent</i>   <i>Rare</i>  <i>Très rare</i>  <i>Fréquence indéterminée**</i>	Myalgies, arthralgies, douleurs osseuses, dorsalgie, douleurs au niveau des extrémités Cervicalgie, raideur musculo-squelettique, gonflement articulaire, spasmes musculaires, douleur à l'épaule, douleurs thoraciques musculo-squelettiques, douleurs musculo-squelettiques, raideur articulaire, arthrite, faiblesse musculaire Fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires <sup>+</sup> (effets indésirables de la classe des bisphosphonates) Ostéonécrose du conduit auditif externe (effet indésirable propre à la classe des bisphosphonates) Ostéonécrose de la mâchoire (voir rubriques 4.4 et 4.8 effets de classe)
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	<i>Peu fréquent</i>  <i>Fréquence indéterminée**</i>	Augmentation de la créatininémie, pollakiurie, protéinurie Altération de la fonction rénale. De rares cas d'altération de la fonction rénale nécessitant une dialyse et de rares cas ayant eu une issue fatale ont été rapportés chez les patients présentant une altération rénale préexistante ou d'autres facteurs de risques, tels qu'un âge avancé ou la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques ou d'un traitement diurétique, ou en cas de déshydratation survenant après la perfusion (voir rubriques 4.4 et 4.8 effets de classe)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	<i>Très fréquent</i> <i>Fréquent</i>  <i>Peu fréquent</i>	Pyrexie Syndrome pseudo-grippal, frissons, fatigue, asthénie, douleurs, malaise, réaction au site de perfusion Œdème périphérique, soif, réaction inflammatoire aigüe, douleur thoracique d'origine non-cardiaque

	<i>Fréquence indéterminée**</i>	Déshydratation secondaire à des symptômes post-administration tels que pyrexie, vomissements et diarrhées
<b>Investigations</b>	<i>Fréquent Peu fréquent</i>	Augmentation de la protéine C réactive Diminution de la calcémie

# Observé chez des patients prenant un traitement corticoïde concomitant.

\* Fréquente dans la maladie de Paget uniquement.

\*\* Basé sur des données post-commercialisation. La fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles.

+ Identifié depuis la commercialisation

### Description d'effets indésirables spécifiques

#### *Fibrillation auriculaire*

Dans l'étude pivot HORIZON-PFT (ostéoporose post-ménopausique) (voir rubrique 5.1), l'incidence globale des fibrillations auriculaires a été de 2,5 % (96 des 3 862) et de 1,9 % (75 des 3 852) chez les patients recevant respectivement 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 sous-jacent à l'augmentation de cette incidence des fibrillations auriculaires n'est pas connu. Dans les études sur l'ostéoporose (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 événements indésirables graves était de 1,3 % pour le groupe acide zolédronique et de 0,8 % pour le 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 la forme d'une détérioration de la fonction rénale (c'est-à-dire augmentation de la créatininémie) et dans de rares cas, par une 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 (p. ex., 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 menées dans l'ostéoporose, les modifications de la clairance de la créatinine (mesurée chaque année avant l'administration) et l'incidence de l'insuffisance rénale/l'altération de la fonction 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, contre 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 basée sur une vaste étude clinique, des valeurs, transitoires et asymptomatiques, de calcémie inférieures aux valeurs normales de référence (moins de

2,10 mmol/l) ont été observées chez 2,3 % des patients traités par acide zolédronique, comparé à 21 % des patients traités par acide zolédronique dans les études sur la maladie de Paget. La fréquence d'hypocalcémie était beaucoup moins élevée avec les perfusions ultérieures.

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

#### *Réactions locales*

Au cours d'une vaste étude clinique, des réactions locales au site de perfusion, telles que rougeur, gonflement et/ou 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 placebo. Des cas d'ostéonécroses de la mâchoire ont été rapportés après la commercialisation de l'acide zolédronique.

#### 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 :

#### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - [www.afmps.be](http://www.afmps.be) - Division Vigilance □ Site internet □: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - E-mail □: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé □ – site internet □: [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

Lien pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

## **4.9 Surdosage**

L'expérience clinique d'un surdosage aigu de l'acide zolédronique est limitée. Les patients ayant reçu des doses plus élevées que celles recommandées doivent faire l'objet d'une surveillance attentive. 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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Groupe pharmacothérapeutique: Médicaments pour le traitement de maladies osseuses, bisphosphonates, code ATC: M05BA08

#### Mécanisme d'action

L'acide zolédronique appartient à la classe des bisphosphonates azotés et 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 repose sur leur forte affinité pour l'os minéralisé.

La principale cible moléculaire de l'acide zolédronique dans l'ostéoclaste est l'enzyme farnésyl pyrophosphate synthétase. La longue durée d'action de l'acide zolédronique s'explique par sa haute affinité de liaison pour le site actif de la farnésyl pyrophosphate (FPP) synthétase, ainsi que par 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 l'intervalle des valeurs pré-ménopausiques. Aucune réduction progressive des marqueurs de remodelage osseux n'a été observée en cas d'administration annuelle répétée.

#### Efficacité clinique dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique (PFT)

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

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

L'acide zolédronique 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** Résumé de l'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 (0-1 an)	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).

*Effets sur les fractures de hanche*

L'acide zolédronique a montré un effet constant sur une période de 3 ans, donnant lieu à une réduction de 41 % du risque de fractures de hanche (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, contre 2,49 % chez les patientes traitées par placebo. La réduction du risque a été de 51 % chez les patientes n'ayant jamais pris de bisphosphonates et de 42 % chez les patientes qui avaient pris un traitement anti-ostéoporotique concomitant.

*Effets sur toutes les fractures cliniques*

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

**Tableau 3 Comparaisons entre les traitements quant à l'incidence des principales fractures cliniques sur une période de 3 ans**

Résultat	Acide zolédronique (N=3 875) - Taux d'événement (%)	Placebo (N=3 861) - Taux d'événement (%)	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) A l'exclusion des fractures des doigts, des orteils et des os du visage (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'acide zolédronique a induit une augmentation de la DMO de 6,7 % au rachis lombaire, de 6,0 % à la hanche totale, de 5,1 % au col du fémur et de 3,2 % au radius distal, par rapport placebo.

*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 ( $\mu$ CT) a révélé une augmentation du volume osseux trabéculaire et une préservation de l'architecture de l'os trabéculaire chez les patientes traitées par 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 (b-CTX) ont été évalués à intervalles réguliers au cours de l'étude dans des sous-groupes incluant 517 à 1 246 patientes. A 12 mois, le traitement par une dose annuelle de 5 mg d'acide zolédronique a réduit significativement les PASO de 30 % par rapport aux valeurs initiales et à 36 mois, cette réduction s'est maintenue à 28 % en dessous des valeurs initiales. A 12 mois, le P1NP a été réduit significativement de 61 % par rapport aux valeurs initiales et à 36 mois, cette réduction s'est maintenue à 52 % en dessous des valeurs initiales. A 12 mois, les taux de b-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 l'intervalle des valeurs préménopausiques à la fin de chaque année. Une administration répétée n'a pas entraîné de réduction supplémentaire des marqueurs du remodelage osseux.

*Effet sur la taille*

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

*Jours d'incapacité*

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

Effacité 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 (acide zolédronique) pendant une durée moyenne de 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 de l'étude aient une fracture clinique confirmée. Les taux de vitamine D n'étaient pas mesurés en routine, mais une dose de charge de vitamine D (50 000 à 125 000 UI par voie orale ou intramusculaire) a été administrée 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. Nonante-cinq pour cent d'entre eux ont reçu leur perfusion deux semaines ou plus après intervention sur la fracture. Le délai médian de perfusion était d'environ 6 semaines après l'intervention. Le principal critère d'efficacité était l'incidence des fractures cliniques pendant toute la durée de l'étude.

*Effets sur toutes les fractures cliniques*

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

**Tableau 4 Comparaisons entre les traitements quant à l'incidence des principales fractures cliniques**

Résultat	Acide zolédronique (N =1 065) - Taux d'événement (%)	Placebo (N =1 062) - Taux d'événement (%)	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) A l'exclusion des fractures des doigts, des orteils et des os du visage (2) Y compris fractures cliniques dorsales et fractures cliniques vertébrales lombaires				

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

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 acide zolédronique a significativement augmenté la DMO au fémur total et au col fémoral comparé au placebo, à toutes les mesures. Une augmentation 5,4 % au fémur total et de 4,3 % au col fémoral a été observé sous acide zolédronique, comparé 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 LA DMO a été évaluée chez 185 patients à 24 mois. A 24 mois, une augmentation significative de 3,6 % de la DMO de la hanche totale a été observée chez les patients traités par acide zolédronique; cette augmentation était similaire à celle observée dans l'étude HORIZON-PFT chez les femmes ménopausées. L'étude n'était pas dotée de la puissance nécessaire 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, contre 8,7 % chez les hommes sous placebo.

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

#### Efficacité clinique dans l'ostéoporose associée à une corticothérapie systémique au long cours

L'efficacité et la sécurité de l'acide zolédronique dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose associée à une corticothérapie systémique au long cours ont été évaluées dans une étude randomisée, multicentrique, en double-aveugle, stratifiée, contrôlée par substance active, incluant 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 par 7,5 mg/jour de prednisone orale (ou équivalent). Les patients ont été stratifiés selon la durée d'utilisation des glucocorticoïdes avant randomisation ( $\leq 3$  mois contre  $> 3$  mois). La durée de l'essai était d'un 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 un an. Tous les patients ont reçu une supplémentation de 1000 mg de calcium élément plus 400 à 1000 UI de vitamine D par jour. L'efficacité était démontrée si une non-infériorité par rapport au risédronate était montrée à 12 mois séquentiellement en termes de 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 au rachis lombaire et au col fémoral à 12 mois dans le groupe traité par acide zolédronique comparé au risédronate (tous  $p < 0,03$ ). 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 %, contre 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 % contre 0,64 % pour le risédronate (différence moyenne: 1,96 %;  $p < 0,001$ ). L'étude n'était pas dotée de la puissance nécessaire pour montrer une réduction sur les fractures cliniques par rapport au risédronate. L'incidence des fractures a été de 8 chez les patients traités par acide zolédronique, contre 7 chez 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

correspondant à 2,6 à 3,0 fois la limite supérieure de la normale en fonction de l'âge à l'inclusion dans l'étude) et confirmée par radiographies.

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

Les résultats combinés ont mis en évidence une diminution équivalente des scores de la sévérité de la douleur et du retentissement fonctionnel 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 intégrer 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, soit 41,7 %) que pour l'acide zolédronique (11 patients, soit 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 chez lesquels une réponse thérapeutique a été observée 6 mois après le traitement par acide zolédronique et ayant présenté une rechute durant la période de suivi à long terme ont été retraités par acide zolédronique, le délai moyen entre le traitement initial et le nouveau traitement étant de 6,5 ans. 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 compatibles avec la normalisation du remodelage osseux mise en évidence par les marqueurs biochimiques osseux.

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence contenant de 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 des fractures et la prévention des fractures cliniques après une fracture de hanche chez les hommes et les femmes (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Des perfusions uniques et multiples de 5 et 15 minutes de 2, 4, 8 et 16 mg d'acide zolédronique administrées à 64 patients ont généré les données pharmacocinétiques suivantes, qui se sont révélées indépendantes de la dose.

### Distribution

Après le début de la perfusion d'acide zolédronique, les concentrations plasmatiques de la substance active ont augmenté rapidement pour atteindre leurs pics à la fin de la perfusion et pour ensuite diminuer rapidement à moins de 10 % du pic après 4 heures et à moins de 1 % du pic après 24 heures, avec une période prolongée ultérieure de concentration très basse, ne dépassant pas 0,1 % du pic avant la seconde perfusion d'acide zolédronique au jour 28.

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

L'acide zolédronique n'est pas métabolisé et est éliminé sous forme inchangée par voie rénale. Au cours des 24 premières heures,  $39 \pm 16 \%$  de la dose administrée sont récupérés dans les urines, le reste de la dose se liant principalement au tissu osseux. Cette absorption dans l'os, fréquente pour tous les bisphosphonates, est vraisemblablement une conséquence de l'analogie structurelle avec le pyrophosphate. Comme avec les autres bisphosphonates, le temps de rétention dans l'os de l'acide zolédronique est très long. Il est ensuite libéré très lentement du tissu osseux dans la circulation systémique et éliminé par voie rénale. La clairance corporelle totale est de  $5,04 \pm 2,5$  l/h, elle est indépendante de la dose et n'est pas influencée par le sexe, l'âge, l'ethnie ou le poids corporel. La variation inter- et intra-sujets de la clairance plasmatique de l'acide zolédronique a été respectivement de 36 % et de 34 %. L'augmentation de la durée de perfusion de 5 à 15 minutes a entraîné une réduction de 30 % de la concentration de l'acide zolédronique en fin de perfusion, mais n'a pas modifié l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique par rapport au temps.

### 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)

#### *Altération de la fonction rénale*

La clairance rénale de l'acide zolédronique était corrélée à la clairance de la créatinine, la clairance rénale représentant  $75 \pm 33 \%$  de la clairance de la créatinine, qui atteignait une moyenne de  $84 \pm 29$  ml/min (intervalle: 22 à 143 ml/min) chez 64 patients étudiés. Les légères augmentations de l'ASC<sub>(0-24hr)</sub>, observées, qui ont été d'environ 30 à 40 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale, et l'absence d'accumulation du médicament en cas d'administration de doses multiples, quelle que soit la fonction rénale, suggèrent qu'aucun ajustement de la dose d'acide zolédronique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ( $Cl_{cr} = 50-80$  ml/min) ou modérée en dessous d'une clairance de la créatinine de 35 ml/min. L'utilisation de Zoledronate EG 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 élevée en administration 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 menées chez le chien, la dose de 1,0 mg/kg (soit 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 0,6 mg/kg administrées sur 15 minutes 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 0,25 mg/kg administrées sur 15 minutes 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 à mesure que la durée de l'étude augmentait: 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 seules les doses de 0,01 mg/kg et 0,005 mg/kg 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 du tractus gastro-intestinal et du foie, ainsi qu'au niveau du site d'administration. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue. Le résultat le plus fréquemment observé dans les études en administration répétée était une augmentation de la spongiose primaire dans les métaphyses des os longs chez les animaux en cours de croissance à presque toutes les doses, un résultat qui reflétait l'activité pharmacologique antirésorptive du produit.

### Toxicité sur 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; elle s'est manifestée par des malformations externes, viscérales et squelettiques. Une dystocie a été observée à la plus faible dose étudiée chez le rat (0,01 mg/kg de poids corporel). Aucun effet tératogène ou embryo-fœtal 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 pouvoir 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Mannitol (E421)  
Citrates de sodium (E331)  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

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

### **6.3 Durée de conservation**

Flacon non ouvert: 3 ans

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à une température de 25 °C ainsi qu'à une température comprise entre 2° C et 8° C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient en principe pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8° C.

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation. Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

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

Un volume de 100 ml de solution est conditionné dans :

- des flacons en verre transparent de Type I recouverts d'une couche interne de silicium, fermés par un bouchon en caoutchouc bromobutyl recouvert de fluoro-polymère et par un bouchon en caoutchouc bromobutyl de Type I non recouvert, et scellés par des capsules flip-off en aluminium/polypropylène.

Ou

- des flacons en verre transparent de Type I recouverts d'une couche interne de borosilicate, fermés par un bouchon en caoutchouc bromobutyl recouvert de fluoro-polymère et par un bouchon en caoutchouc bromobutyl de Type I non recouvert, et scellés par des capsules flip-off en aluminium.

Zoledronate EG 5 mg/100 ml solution pour perfusion est disponible dans les conditionnements suivants: 1 et 4 x1 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

A usage unique exclusivement.

Seule une solution limpide, exempte de particules et ne présentant aucune modification de la coloration doit être utilisée.

Si la solution a été réfrigérée, il faut attendre qu'elle revienne à température ambiante avant de l'administrer.

La préparation de la perfusion doit se faire dans des conditions aseptiques.

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

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

Eurogenerics SA  
Esplanade Heysel b22  
1020 Bruxelles

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

BE507795

### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 21/03/2017.

Date de renouvellement de l'autorisation : 02/07/2021.

### **10. DATE D'APPROBATION / DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte: 04/2024.

Résumé des caractéristiques du produit

Date de mise à jour du texte: 09/2023.