

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1 DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zoledronic acid Sandoz 4 mg/100 ml solution pour perfusion

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de 100 ml de solution pour perfusion contient 4 mg d'acide zolédronique, correspondant à 4,264 mg d'acide zolédronique monohydraté.

1 ml de solution contient 0,04 mg d'acide zolédronique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion

Solution limpide et incolore

4 DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, compression médullaire, irradiation ou chirurgie osseuse ou hypercalcémie induite par des tumeurs) chez des patients adultes souffrant de néoplasmes avancés avec atteinte osseuse.
- Traitement des patients adultes souffrant d'hypercalcémie induite par des tumeurs (TIH).

4.2 Posologie et mode d'administration

Zoledronic acid Sandoz ne doit être prescrit et administré aux patients que par des professionnels de la santé qui ont l'expérience de l'administration des bisphosphonates par voie intraveineuse.

Les patients traités par Zoledronic acid Sandoz doivent recevoir la notice et la carte de rappel destinée aux patients.

Posologie

Prévention des complications osseuses chez les patients souffrant de néoplasmes avancés, avec atteinte osseuse

Adultes et personnes âgées

La dose recommandée pour la prévention des complications osseuses chez les patients souffrant de néoplasmes avancés avec atteinte osseuse est de 4 mg d'acide zolédronique toutes les 3 à 4 semaines.

Les patients devront aussi recevoir des suppléments oraux de 500 mg de calcium et de 400 UI de vitamine D par jour.

La décision de traiter des patients souffrant de métastases osseuses pour la prévention des complications osseuses doit tenir compte du fait que le délai d'action du traitement est de 2-3 mois.

Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs (TIH)

Adultes et personnes âgées

La dose recommandée en cas d'hypercalcémie (calcium sérique corrigé en fonction de l'albumine $\geq 12,0$ mg/dl ou $3,0$ mmol/l) est de 1 dose unique de 4 mg d'acide zolédronique.

Insuffisance rénale

TIH:

Le traitement par Zoledronic acid Sandoz chez les patients souffrant de TIH et présentant également une insuffisance rénale sévère devra être envisagé uniquement après l'évaluation des risques et des bénéfices du traitement. Dans les études cliniques, les patients ayant une créatinine sérique > 400 $\mu\text{mol/l}$ ou $> 4,5$ mg/dl ont été exclus. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients souffrant de TIH si leur créatinine sérique est < 400 $\mu\text{mol/l}$ ou $< 4,5$ mg/dl (voir rubrique 4.4).

Prévention des complications osseuses chez les patients souffrant de néoplasmes avancés avec atteinte osseuse:

Lors de l'initiation du traitement par Zoledronic acid Sandoz chez des patients atteints de myélome multiple ou de lésions osseuses métastatiques secondaires à des tumeurs solides, la créatinine sérique et la clairance de la créatinine (CLCr) devront être déterminées. La CLCr est calculée selon la formule de Cockcroft-Gault, à partir de la créatinine sérique.

Zoledronic acid Sandoz n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère avant l'initiation du traitement, atteinte rénale qui est définie par une CLCr < 30 ml/min pour cette population. Dans les études cliniques conduites avec l'acide zolédronique, les patients ayant une créatinine sérique > 265 $\mu\text{mol/l}$ ou $> 3,0$ mg/dl étaient exclus.

Chez les patients dont la fonction rénale est normale (CLCr > 60 ml/min), la solution pour perfusion d'acide zolédronique 4 mg/100 ml peut être administrée sans autre préparation. Chez les patients souffrant de métastases osseuses, présentant une atteinte rénale légère à modérée avant l'instauration du traitement, atteinte rénale qui est définie par une CLCr de 30–60 ml/min pour cette population, il est recommandé d'administrer des doses réduites de Zoledronic acid Sandoz (voir aussi rubrique 4.4).

Clairance de la créatinine avant le traitement (ml/min)	Dose recommandée de Zoledronic acid Sandoz*
> 60	4,0 mg d'acide zolédronique
50–60	3,5 mg* d'acide zolédronique
40–49	3,3 mg* d'acide zolédronique
30–39	3,0 mg* d'acide zolédronique

* Les doses ont été calculées en présumant une AUC cible de $0,66$ (mg•h/l) (CLCr = 75 ml/min). On s'attend à ce que les doses réduites pour les patients souffrant d'insuffisance rénale donnent la même AUC que celle observée chez les patients ayant une clairance de la créatinine égale à 75 ml/min.

Après l'initiation du traitement, la créatinine sérique devra être mesurée avant chaque administration de Zoledronic acid Sandoz et le traitement devra être suspendu si la fonction rénale s'est détériorée. Dans les études cliniques, la détérioration de la fonction rénale était définie comme suit:

- Pour les patients ayant une créatinine sérique initiale normale ($< 1,4$ mg/dl ou < 124 $\mu\text{mol/l}$), une augmentation de $0,5$ mg/dl ou 44 $\mu\text{mol/l}$;
- Pour les patients ayant une créatinine initiale anormale ($> 1,4$ mg/dl ou > 124 $\mu\text{mol/l}$), une augmentation de $1,0$ mg/dl ou 88 $\mu\text{mol/l}$.

Dans les études cliniques, le traitement par acide zolédronique n'était repris que lorsque la valeur de la créatinine était revenue à la valeur initiale \pm 10% (voir rubrique 4.4). Le traitement par Zoledronic acid Sandoz devra être repris à la même dose que celle administrée avant l'interruption du traitement.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'acide zolédronique chez les enfants âgés de 1 an à 17 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Zoledronic acid Sandoz 4 mg/100 ml solution pour perfusion doit être administré en perfusion intraveineuse unique d'une durée d'au moins 15 minutes.

Chez les patients ayant une fonction rénale normale, définie par une CLcr > 60 ml/min, la solution pour perfusion d'acide zolédronique 4 mg/100 ml ne doit pas être diluée.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, des doses réduites de Zoledronic acid Sandoz sont recommandées (voir rubrique « Posologie » ci-dessus et rubrique 4.4).

Pour préparer des doses réduites pour les patients dont la CLcr initiale est \leq 60 ml/min, voir le Tableau 1 ci-dessous. Prélevez le volume indiqué de Zoledronic acid Sandoz dans le flacon et remplacez-le par un volume équivalent de solution pour perfusion de chlorure de sodium stérile à 9 mg/ml (0,9%) ou de solution pour perfusion de glucose à 5%

Tableau 1: Préparation de doses réduites de Zoledronic acid Sandoz 4 mg/100 ml solution pour perfusion

Clairance de la créatinine initiale (ml/min)	Prélevez le volume suivant de Zoledronic acid Sandoz solution pour perfusion (ml)	Remplacez-le par le volume suivant de solution pour injection stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) ou de glucose à 5% (ml)	Dose ajustée (mg d'acide zolédronique dans 100 ml)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

Zoledronic acid Sandoz 4 mg/100 ml solution pour perfusion ne doit pas être mélangé avec d'autres solutions pour perfusion et doit être administré sous forme d'une solution intraveineuse unique, via une ligne de perfusion séparée.

Les patients doivent être correctement hydratés avant et après l'administration de Zoledronic acid Sandoz.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à d'autres bisphosphonates ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Allaitement (voir rubrique 4.6)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

Les patients doivent être évalués avant l'administration de Zoledronic acid Sandoz pour s'assurer qu'ils sont correctement hydratés.

L'hyperhydratation doit être évitée chez les patients présentant un risque d'insuffisance cardiaque.

Les paramètres métaboliques standards associés à l'hypercalcémie, tels que les taux sériques de calcium, de phosphate et de magnésium, doivent être surveillés attentivement après l'initiation du traitement par Zoledronic acid Sandoz. En cas d'hypocalcémie, d'hypophosphatémie ou d'hypomagnésémie, un traitement de supplémentation de courte durée peut être nécessaire. Les patients ayant une hypercalcémie non traitée présentent généralement un certain degré d'insuffisance rénale; il est donc recommandé de surveiller attentivement la fonction rénale.

D'autres médicaments contenant de l'acide zolédronique comme substance active sont disponibles pour le traitement de l'ostéoporose et de la maladie de Paget osseuse. Les patients traités par Zoledronic acid Sandoz ne doivent pas être traités concomitamment par d'autres médicaments contenant de l'acide zolédronique ni par un autre bisphosphonate, étant donné que les effets combinés de ces agents ne sont pas connus.

Insuffisance rénale

Les patients souffrant de TIH et présentant des signes de détérioration de la fonction rénale devront être évalués correctement, en vérifiant notamment si les bénéfices potentiels du traitement par acide zolédronique l'emportent sur les risques possibles.

La décision de traiter les patients souffrant de métastases osseuses pour la prévention des complications osseuses devra tenir compte du fait que l'effet du traitement commence à s'observer au bout de 2-3 mois.

L'acide zolédronique a été associé à des cas de dysfonction rénale. Les facteurs qui peuvent augmenter le risque de détérioration de la fonction rénale incluent la déshydratation, l'insuffisance rénale préexistante, les cycles multiples d'acide zolédronique et d'autres bisphosphonates, ainsi que l'utilisation d'autres médicaments néphrotoxiques. Bien que le risque soit réduit si l'on administre une dose de 4 mg d'acide zolédronique en 15 minutes, une détérioration de la fonction rénale peut toujours se produire. Une détérioration rénale, une progression vers l'insuffisance rénale et la dialyse ont été rapportées chez des patients après la dose initiale ou une dose unique de 4 mg d'acide zolédronique. Des augmentations de la créatinine sérique peuvent aussi survenir chez certains patients qui reçoivent de l'acide zolédronique de manière chronique aux doses recommandées pour la prévention des complications osseuses, bien que ce soit moins fréquent.

Les patients devront être soumis à un dosage de la créatinine sérique avant chaque administration de Zoledronic acid Sandoz. En cas d'initiation du traitement chez des patients souffrant de métastases osseuses et d'insuffisance rénale légère à modérée, des doses plus faibles d'acide zolédronique sont recommandées. Chez les patients qui présentent des signes de détérioration de la fonction rénale au cours du traitement, l'acide zolédronique devra être interrompu. L'acide zolédronique ne sera repris que lorsque la créatinine sérique sera revenue à la valeur initiale $\pm 10\%$. Le traitement par Zoledronic acid Sandoz devra être repris à la même dose que celle administrée avant l'interruption du traitement.

En raison de l'impact potentiel de l'acide zolédronique sur la fonction rénale, du manque de données de sécurité clinique chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (définie dans les études cliniques par une créatinine sérique $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ ou $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ chez les patients atteints de TIH et par une créatinine sérique $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ ou $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ chez les patients atteints de néoplasmes avec atteinte osseuse, respectivement) avant le traitement et compte tenu des données pharmacocinétiques

encore limitées chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère au départ (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'utilisation d'acide zolédronique n'est pas recommandée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

Comme on ne dispose que de données cliniques limitées chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, aucune recommandation spécifique ne peut être donnée pour cette population de patients.

Ostéonécrose de la mâchoire

L'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) a été peu fréquemment rapportée dans les essais cliniques chez des patients recevant du Zoledronic acid Sandoz. L'expérience après commercialisation et la littérature scientifique suggèrent une fréquence plus importante de signalements d'ONM en fonction du type de tumeur (cancer du sein avancé, myélome multiple). Une étude a montré que l'ONM était plus fréquente chez les patients atteints de myélome par rapport à d'autres cancers (voir rubrique 5.1).

Le début du traitement ou d'un nouveau cycle de traitement doit être retardé chez les patients présentant des plaies ouvertes, non cicatrisées, au niveau des tissus mous de la bouche, sauf en cas de situations d'urgence médicale. Un examen dentaire avec des soins dentaires préventifs appropriés et une évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque sont recommandés avant l'instauration d'un traitement par bisphosphonates chez les patients présentant des facteurs de risque concomitants.

Les facteurs de risque suivants doivent être pris en considération au moment d'évaluer le risque des patients de développer une ostéonécrose de la mâchoire:

- Puissance des bisphosphonates (risque plus élevé avec les composés très puissants), mode d'administration (risque plus élevé avec une administration parentérale) et dose cumulée du bisphosphonate
- Cancer, comorbidités (ex. : anémie, coagulopathies, infection), tabagisme
- Traitements concomitants : chimiothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse (voir rubrique 4.5), radiothérapie de la tête et du cou, corticostéroïdes
- Antécédents de maladies dentaires, mauvaise hygiène buccale, maladie parodontale, interventions dentaires invasives (par exemple, extractions dentaires) et prothèse dentaire mal fixée.

Tous les patients doivent être encouragés à conserver une bonne hygiène buccodentaire, à se soumettre à des contrôles dentaires réguliers et à immédiatement signaler tout symptôme buccal, comme des dents qui bougent, une douleur ou un gonflement, ou bien des plaies qui ne cicatrisent pas ou des sécrétions, dans le cadre du traitement par Zoledronic acid Sandoz.

Au cours du traitement, les interventions dentaires invasives devront uniquement être réalisées après mûre réflexion et ne pas être entreprises peu de temps après l'administration de l'acide zolédronique. Chez les patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire au cours d'un traitement par bisphosphonates, une chirurgie dentaire peut aggraver cette affection. Chez les patients nécessitant une intervention dentaire, il n'y a pas de données disponibles suggérant que l'arrêt du traitement par bisphosphonates diminuerait le risque d'ostéonécrose de la mâchoire.

Une prise en charge des patients qui développent une ONM doit être mise en place en étroite collaboration entre le médecin traitant et un dentiste ou un chirurgien stomatologiste spécialisé dans la prise en charge des ONM. 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 d'autres sites anatomiques

Une ostéonécrose du conduit auditif externe a été rapportée avec les bisphosphonates, particulièrement en association avec un traitement à long terme. Les éventuels facteurs de risque d'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou des facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un trauma. L'éventualité d'une ostéonécrose du conduit auditif externe doit être envisagée chez les patients sous bisphosphonates qui présentent des symptômes d'oreille, comme une douleur ou un écoulement de l'oreille, ou des infections chroniques de l'oreille.

De plus, des cas sporadiques d'ostéonécrose d'autres sites anatomiques ont été rapportés, y compris de la hanche et du fémur, principalement chez les adultes atteints de cancer traités par Zoledronic acid Sandoz.

Douleurs musculo-squelettiques

Lors de la pharmacovigilance, des douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires sévères et occasionnellement invalidantes ont été rapportées chez des patients traités par acide zolédronique. Toutefois, de tels cas n'ont été rapportés que peu fréquemment. Le délai d'apparition des symptômes variait d'un jour à plusieurs mois après le début du traitement. Chez la majorité des patients, ces symptômes ont régressé après l'arrêt du traitement. Une réapparition des symptômes a été observée chez un sous-groupe de patients après la reprise du traitement par Zoledronic acid Sandoz ou un autre bisphosphonate.

Fractures atypiques du fémur

Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées lors d'un traitement par bisphosphonates, principalement chez des patients traités au long cours pour de 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 fracture fémorale avérée. Les fractures sont souvent bilatérales; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par bisphosphonates qui ont subi une fracture fémorale diaphysaire. Une mauvaise consolidation de ces fractures a également été rapportée. L'arrêt du traitement par bisphosphonates doit être envisagé chez les patients suspects de fracture fémorale atypique, en fonction de l'évaluation du patient basée sur une évaluation individuelle des bénéfices et des risques. Durant le traitement par bisphosphonates, les patients doivent être invités à rapporter toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne, et tous les patients présentant de tels symptômes doivent être examinés à la recherche d'une fracture fémorale atypique.

Hypocalcémie

Une hypocalcémie a été rapportée chez les patients traités par Zoledronic acid Sandoz. Des cas d'arythmie cardiaque et des effets indésirables neurologiques (ex.: convulsions, hypoesthésie et tétanie) ont été rapportés suite à une hypocalcémie sévère. Des cas d'hypocalcémie sévère nécessitant une hospitalisation ont été rapportés. Dans certains cas, l'hypocalcémie peut mettre la vie du patient en danger (voir rubrique 4.8). La prudence est de rigueur lorsque Zoledronic acid Sandoz est administré avec des médicaments connus pour entraîner une hypocalcémie, étant donné qu'ils peuvent avoir un effet synergique, susceptible d'entraîner une hypocalcémie sévère chez le patient (voir rubrique 4.5). Le calcium sérique doit être mesuré et toute hypocalcémie doit être corrigée avant de débiter le traitement par Zoledronic acid Sandoz. Les patients doivent recevoir des suppléments de calcium et de vitamine D en quantité suffisante.

Excipients à effet notoire

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

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

Au cours des études cliniques, l'acide zolédronique a été administré concomitamment à des agents anticancéreux, des diurétiques, des antibiotiques et des analgésiques couramment utilisés, sans survenue d'interactions cliniquement apparentes. *In vitro*, l'acide zolédronique ne présente pas de liaison notable aux protéines plasmatiques et il n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P450 humain (voir rubrique 5.2), mais aucune étude clinique d'interaction proprement dite n'a été conduite.

La prudence est de rigueur lorsque les bisphosphonates sont administrés avec des aminoglycosides, de la calcitonine ou des diurétiques de l'anse, étant donné que ces substances peuvent avoir un effet additif, entraînant une diminution du taux de calcium sérique pendant des périodes plus longues que celles requises (voir rubrique 4.4).

La prudence est de rigueur lorsque l'acide zolédronique est utilisé avec d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques. Il faut aussi prêter attention à la survenue possible d'une hypomagnésémie pendant le traitement.

Chez les patients atteints de myélome multiple, le risque de dysfonction rénale peut être augmenté lorsque l'acide zolédronique est utilisé en association avec la thalidomide.

La prudence est de rigueur lorsque Zoledronic acid Sandoz est administré avec des médicaments anti-angiogéniques, parce qu'une augmentation de l'incidence de l'ONM a été observée chez les patients traités de façon concomitante avec ces médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de l'acide zolédronique chez la femme enceinte. Les études de reproduction effectuées chez l'animal avec l'acide zolédronique ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'espèce humaine n'est pas connu. Zoledronic acid Sandoz ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Il convient d'aviser les femmes en âge de procréer qu'elles ne doivent pas tomber enceintes.

Allaitement

On ne sait pas si l'acide zolédronique est excrété dans le lait maternel. Zoledronic acid Sandoz est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Les effets délétères potentiels de l'acide zolédronique sur la fécondité des parents et de la génération F1 ont été évalués chez le rat. Des effets pharmacologiques majorés considérés comme liés à l'inhibition du métabolisme du calcium osseux par le produit, entraînant une hypocalcémie péri-parturiente ont été observée, un effet de classe des bisphosphonates, une dystocie et un arrêt anticipé de l'étude. Ces résultats n'ont donc pas permis de déterminer un effet définitif de l'acide zolédronique sur la fécondité humaine.

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

Des effets indésirables tels que vertiges et somnolence peuvent avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Par conséquent, la prudence est de rigueur en cas d'utilisation de Zoledronic acid Sandoz en ce qui concerne la conduite automobile et l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans les trois jours suivant l'administration d'acide zolédronique, une réaction de phase aiguë, avec des symptômes tels que douleurs osseuses, fièvre, fatigue, arthralgies, myalgies, frissons et arthrite suivie d'un gonflement des articulations a été fréquemment rapporté; ces symptômes se résolvent habituellement en quelques jours (voir la description des effets indésirables sélectionnés).

Les risques importants identifiés avec l'acide zolédronique dans les indications approuvées sont les suivants:

Détérioration de la fonction rénale, ostéonécrose de la mâchoire, réaction de phase aiguë, hypocalcémie, fibrillation auriculaire, anaphylaxie, pneumopathie interstitielle. Les fréquences de chacun de ces risques identifiés sont reprises au Tableau 2.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants, repris au Tableau 2, ont été collectés au départ des études cliniques et des notifications d'effets indésirables après la commercialisation, principalement après un traitement chronique par 4 mg d'acide zolédronique:

Tableau 2

Les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence décroissante, en utilisant la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Fréquent: Peu fréquent: Rare:	Anémie Thrombocytopénie, leucopénie Pancytopénie
<i>Affections du système immunitaire</i>	Peu fréquent: Rare:	Réaction d'hypersensibilité Œdème angioneurotique
<i>Affections psychiatriques</i>	Peu fréquent: Rare:	Anxiété, troubles du sommeil Confusion
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquent: Peu fréquent: Très rare:	Céphalées Vertiges, paresthésies, dysgueusie, hypoesthésie, hyperesthésie, tremblements, somnolence Convulsions, hypoesthésie et tétanie (résultant de l'hypocalcémie)
<i>Affections oculaires</i>	Fréquent Peu fréquent Rare Très rare:	Conjonctivite Vision trouble, sclérite et inflammation orbitaire Uvéite Episclérite
<i>Affections cardiaques</i>	Peu fréquent: Rare:	Hypertension, hypotension, fibrillation auriculaire, hypotension entraînant une syncope ou un collapsus circulatoire Bradycardie, arythmie cardiaque (résultant de l'hypocalcémie)
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Peu fréquent: Rare:	Dyspnée, toux, bronchoconstriction Pneumopathie interstitielle pulmonaire
<i>Affections gastro-intestinales</i>		

Fréquent: Peu fréquent:	Nausées, vomissements, perte d'appétit Diarrhée, constipation, douleurs abdominales, dyspepsie, stomatite, bouche sèche
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i> Peu fréquent:	Prurit, éruption (incluant éruption érythémateuse et maculaire), hypersudation
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i> Fréquent: Peu fréquent: Très rare:	Douleurs osseuses, myalgies, arthralgies, douleurs généralisées Spasmes musculaires, ostéonécrose de la mâchoire* Ostéonécrose du conduit auditif externe (effet indésirable associé à la classe des bisphosphonates) et d'autres sites anatomiques y compris le fémur et la hanche
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i> Fréquent: Peu fréquent: Rare:	Atteinte rénale Insuffisance rénale aiguë, hématurie, protéinurie Syndrome de Fanconi acquis
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i> Fréquent: Peu fréquent: Rare:	Fièvre, syndrome grippal (incluant fatigue, frissons, malaise et bouffées vasomotrices) Asthénie, œdème périphérique, réactions au site d'injection (incluant douleur, irritation, gonflement, induration), douleurs thoraciques, prise de poids, réaction/choc anaphylactique, urticaire Arthrite et gonflement des articulations, symptomatiques d'une réaction inflammatoire aiguë
<i>Investigations</i> Très fréquent: Fréquent: Peu fréquent: Rare:	Hypophosphatémie Elévation de la créatinine et de l'urée sanguine, hypocalcémie Hypomagnésémie, hypokaliémie Hyperkaliémie, hypernatrémie

Description d'effets indésirables sélectionnés

Détérioration de la fonction rénale

L'acide zolédronique a été associé à des rapports de dysfonction rénale. Dans une analyse poolée des données de sécurité provenant des études d'enregistrement de l'acide zolédronique pour la prévention des complications osseuses chez des patients souffrant de tumeurs malignes avancées impliquant l'os, la fréquence des cas d'insuffisance rénale suspectés d'être en rapport avec l'acide zolédronique (effets indésirables) était la suivante: myélome multiple (3,2%), cancer de la prostate (3,1%), cancer du sein (4,3%), tumeurs du poumon et autres tumeurs solides (3,2%). Les facteurs qui peuvent augmenter le risque de détérioration de la fonction rénale incluent la déshydratation, l'insuffisance rénale préexistante, les cycles multiples d'acide zolédronique ou d'autres bisphosphonates, ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments néphrotoxiques ou un temps de perfusion plus court que celui actuellement recommandé. La détérioration de la fonction rénale, la progression vers une insuffisance rénale et la dialyse ont été rapportées chez des patients après la première dose ou une dose unique de 4 mg d'acide zolédronique (voir rubrique 4.4).

Ostéonécrose de la mâchoire

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés, essentiellement chez des patients atteints d'un cancer et traités par des médicaments qui inhibent la résorption osseuse, tels que l'acide zolédronique (voir rubrique 4.4). Bon nombre de ces patients recevaient également une chimiothérapie et des corticoïdes et présentaient des signes d'infection locale, y compris une ostéomyélite. La majorité des cas se rapportaient à des patients atteints d'un cancer et ayant subi une extraction dentaire ou d'autres chirurgies dentaires.

Fibrillation auriculaire

Au cours d'une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, d'une durée de 3 ans, qui a évalué l'efficacité et la sécurité de 5 mg d'acide zolédronique administré une fois par an par rapport au placebo dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique (OPM), l'incidence globale de fibrillation auriculaire était de 2,5% (96 sur 3 862) chez les patients traités par acide zolédronique 5 mg, contre 1,9% (75 sur 3 852) dans le bras placebo. Le taux de fibrillation auriculaire considérée comme un effet indésirable grave était de 1,3% (51 sur 3 862) chez les patients traités par acide zolédronique 5 mg, contre 0,6% (22 sur 3 852) dans le bras placebo. Le déséquilibre observé dans cette étude n'a pas été retrouvé dans d'autres études avec l'acide zolédronique, y compris celles conduites avec l'acide zolédronique administré à la dose de 4 mg toutes les 3-4 semaines chez des patients oncologiques. Le mécanisme sous-tendant l'augmentation de l'incidence de fibrillation auriculaire dans cette seule étude clinique est inconnu.

Réaction de phase aiguë

Cet effet indésirable consiste en une constellation de symptômes qui incluent fièvre, myalgies, céphalées, douleurs des extrémités, nausées, vomissements, diarrhée, arthralgies et arthrite suivie d'un gonflement des articulations. Le délai d'apparition de ces symptômes est ≤ 3 jours après la perfusion de Zoledronic acid Sandoz. La réaction est également connue sous le nom de symptômes « pseudo-grippaux » ou « post-dose ».

Fractures atypiques du fémur

Durant la pharmacovigilance, les effets indésirables suivants ont été rapportés (fréquence rare): fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effets indésirables de classe des bisphosphonates).

Effets indésirables liés à l'hypocalcémie

L'hypocalcémie est un risque important identifié avec l'acide zolédronique dans ses indications approuvées. Sur la base de l'évaluation des essais cliniques réalisés et des cas d'hypocalcémie rapportés depuis la mise sur le marché du produit, il existe suffisamment de preuves pour établir un lien entre le traitement par l'acide zolédronique, la survenue d'une hypocalcémie et l'apparition ultérieure d'une arythmie cardiaque. Ces cas fournissent également la preuve qu'il existe un lien entre l'hypocalcémie et les effets indésirables neurologiques que les patients développent ultérieurement. Parmi ces effets indésirables se trouvent les suivants: convulsions, hypoesthésie et tétanie (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

4.9 Surdosage

L'expérience clinique d'un surdosage aigu d'acide zolédronique est limitée. L'administration accidentelle de doses d'acide zolédronique allant jusqu'à 48 mg a été rapporté. Les patients qui ont reçu des doses supérieures à celles recommandées (voir rubrique 4.2) doivent être surveillés attentivement, étant donné qu'une détérioration de la fonction rénale (incluant une insuffisance rénale) et des anomalies des électrolytes sériques (incluant le calcium, le phosphore et le magnésium) ont été observées. En cas d'hypocalcémie, des perfusions de gluconate de calcium doivent être administrées en fonction de la nécessité clinique.

5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: médicaments utilisés pour le traitement des maladies osseuses, bisphosphonates, code ATC: M05BA08

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

L'action sélective des bisphosphonates sur l'os découle de leur forte affinité pour l'os minéralisé, mais le mécanisme moléculaire précis menant à l'inhibition de l'activité ostéoclastique n'est pas encore élucidé. Dans les études à long terme menées chez l'animal, l'acide zolédronique inhibe la résorption osseuse sans effet défavorable sur la formation, la minéralisation ou les propriétés mécaniques de l'os.

En plus d'être un puissant inhibiteur de la résorption osseuse, l'acide zolédronique possède également plusieurs propriétés antitumorales qui pourraient contribuer à son efficacité globale dans le traitement de la maladie osseuse métastatique. Les propriétés suivantes ont été démontrées dans les études précliniques:

- *In vivo*: inhibition de la résorption osseuse ostéoclastique qui altère le microenvironnement de la moelle osseuse, le rendant moins favorable à la croissance des cellules tumorales, activité anti-angiogénique et activité antalgique.
- *In vitro*: inhibition de la prolifération ostéoblastique, activité cytostatique et pro-apoptotique directe sur les cellules tumorales, effet cytostatique synergique en association à d'autres médicaments anti-cancéreux, activité anti-adhésion/invasion.

Résultats des études cliniques dans la prévention des complications osseuses chez des patients souffrant de néoplasmes impliquant l'os

La première étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo a comparé l'acide zolédronique 4 mg par rapport au placebo pour la prévention des complications osseuses (Skeletal Related Events, SRE) chez des patients présentant un cancer de la prostate. L'acide zolédronique 4 mg a réduit significativement la proportion de patients présentant au moins une complication osseuse (SRE), a retardé le délai médian d'apparition de la première SRE de > 5 mois et a réduit l'incidence annuelle d'événements par patient (taux de morbidité osseuse). L'analyse des événements multiples a montré une réduction de 36% du risque de développer des SRE dans le groupe acide zolédronique 4 mg par rapport au groupe placebo. Les patients traités par acide zolédronique 4 mg ont rapporté moins d'augmentation de la douleur que ceux ayant reçu le placebo, avec des différences significatives à 3, 9, 21 et 24 mois. Les patients traités par acide zolédronique 4 mg étaient moins nombreux à souffrir de fractures pathologiques. Les effets du traitement étaient moins prononcés chez les patients présentant des lésions blastiques. Les résultats d'efficacité sont repris au Tableau 3.

Dans une seconde étude incluant des tumeurs solides autres que le cancer du sein ou le cancer de la prostate, l'acide zolédronique 4 mg a réduit significativement la proportion de patients présentant au moins une SRE, a retardé le délai médian d'apparition de la première SRE de > 2 mois, et a réduit le taux de morbidité osseuse. L'analyse des événements multiples a montré une réduction de 30,7% du risque de développer des SRE dans le groupe acide zolédronique 4 mg par rapport au placebo. Les résultats d'efficacité sont repris au Tableau 4.

Tableau 3: Résultats d'efficacité (patients souffrant d'un cancer de la prostate, recevant un traitement hormonal)

	Tout SRE (+TIH)		Fractures*		Radiothérapie sur l'os	
	Acide zolédronique 4 mg	Placebo	Acide zolédronique 4 mg	Placebo	Acide zolédronique 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Proportion de patients présentant des SRE (%)	38	49	17	25	26	33
Valeur p	0,028		0,052		0,119	
Délai médian d'apparition des SRE (jours)	488	321	NApp	NA	NA	640
Valeur p	0,009		0,020		0,055	
Taux de morbidité squelettique	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Valeur p	0,005		0,023		0,060	
Réduction du risque de souffrir d'événements multiples** (%)	36	-	NApp	NApp	NApp	NApp
Valeur p	0,002		NApp		NApp	

* Inclut les fractures vertébrales et non vertébrales

** Prend en compte tous les événements osseux, le nombre total ainsi que le délai d'apparition de chaque événement durant l'étude

NA non atteint

NApp non applicable

Tableau 4: Résultats d'efficacité (tumeurs solides autres qu'un cancer du sein ou de la prostate)

	Tout SRE (+TIH)		Fractures*		Radiothérapie sur l'os	
	Acide zolédronique 4 mg	Placebo	Acide zolédronique 4 mg	Placebo	Acide zolédronique 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Proportion de patients présentant des SRE (%)	39	48	16	22	29	34
Valeur p	0,039		0,064		0,173	
Délai médian d'apparition des SRE (jours)	236	155	NA	NA	424	307
Valeur p	0,009		0,020		0,079	
Taux de morbidité squelettique	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Valeur p	0,012		0,066		0,099	
Réduction du risque de souffrir d'événements multiples** (%)	30,7	-	NApp	NApp	NApp	NApp
Valeur p	0,003		NApp		NApp	

* Inclut les fractures vertébrales et non vertébrales

** Prend en compte tous les événements osseux, le nombre total ainsi que le délai d'apparition de chaque événement durant l'étude

NA Non atteint

NApp Non applicable

Dans une troisième étude de phase III, randomisée, en double aveugle, l'acide zolédronique 4 mg a été comparé à 90 mg de pamidronate, administrés toutes les 3 à 4 semaines chez des patients ayant un myélome multiple ou un cancer du sein avec au moins une lésion osseuse. Les résultats ont démontré que l'acide zolédronique 4 mg avait une efficacité comparable à 90 mg de pamidronate sur le plan de la prévention des SRE. L'analyse des événements multiples a montré une réduction significative du

risque de 16% chez les patients traités par acide zolédronique 4 mg par rapport à ceux traités par pamidronate. Les résultats d'efficacité sont repris au Tableau 5.

Tableau 5: Résultats d'efficacité (patients souffrant d'un cancer du sein et d'un myélome multiple)

	Tout SRE (+TIH)		Fractures*		Radiothérapie sur l'os	
	Acide zolédronique 4 mg	Pam 90 mg	Acide zolédronique 4 mg	Pam 90 mg	Acide zolédronique 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Proportion de patients présentant des SRE (%)	48	52	37	39	19	24
Valeur p	0,198		0,653		0,037	
Délai médian d'apparition des SRE (jours)	376	356	NApp	714	NApp	NApp
Valeur p	0,151		0,672		0,026	
Taux de morbidité squelettique	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Valeur p	0,084		0,614		0,015	
Réduction du risque de souffrir d'événements multiples** (%)	16	-	NApp	NApp	NApp	NApp
Valeur p	0,030		NApp		NApp	

* Inclut les fractures vertébrales et non vertébrales

** Prend en compte tous les événements osseux, le nombre total ainsi que le délai d'apparition de chaque événement durant l'étude

NA Non atteint

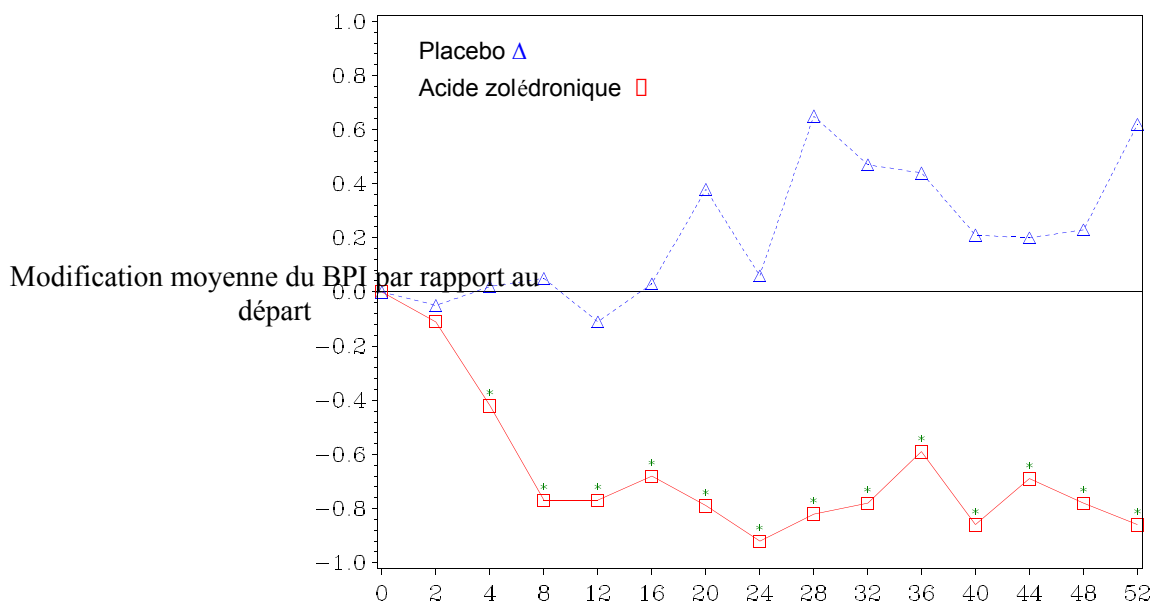
NApp Non applicable

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

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

Dans le groupe acide zolédronique, une amélioration statistiquement significative du score de douleur (sur la base du « Brief Pain Inventory » (BPI)) a été observée à 4 semaines et à tous les moments ultérieurs de l'étude, par rapport au placebo (Figure 1). Le score de douleur avec l'acide zolédronique était systématiquement inférieur à celui observé au départ et il était accompagné d'une tendance à la réduction de l'utilisation d'analgésiques.

Figure 1: modifications moyennes par rapport au départ des scores BPI. Les différences statistiquement significatives sont marquées (*p<0,05) pour les comparaisons entre les traitements (acide zolédronique vs placebo)



Etude CZOL446EUS122/SWOG

L'objectif principal de cette étude observationnelle était d'estimer l'incidence cumulative de l'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) à 3 ans chez des patients cancéreux atteints de cancer avec métastases osseuses recevant de l'acide zolédronique. La thérapie d'inhibition des ostéoclastes, d'autres thérapies contre le cancer, et les soins dentaires ont été effectués conformément à la situation clinique afin de représenter au mieux les soins académiques et communautaires. Un bilan buccodentaire a été recommandé mais n'était pas obligatoire.

Parmi les 3491 patients évaluables, 87 cas de diagnostic d'ONM ont été confirmés. L'incidence cumulée globale estimée des ONM confirmées à 3 ans était de 2,8% (IC à 95% : 2,3-3,5%). Les taux étaient de 0,8% à l'année 1 et de 2,0% à l'année 2. Les taux d'ONM confirmées à 3 ans étaient plus élevés chez les patients atteints d'un myélome (4,3%) et plus faibles chez les patients atteints d'un cancer du sein (2,4%). Les cas d'ONM confirmées étaient significativement plus importants sur le plan statistique chez les patients atteints de myélome multiple (p=0,03) que les autres cancers combinés.

Résultats des études cliniques dans le traitement de la TIH

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

Pour évaluer les effets de 4 mg d'acide zolédronique par rapport à 90 mg de pamidronate, les résultats de deux études pivots multicentriques chez des patients souffrant de TIH ont été combinés dans une analyse préalablement programmée. Une normalisation plus rapide du calcium sérique corrigé au

4^e jour avec 8 mg d'acide zolédronique et au 7^e jour avec 4 mg et 8 mg d'acide zolédronique a été observée. Les taux de réponse suivants ont été observés:

Tableau 6: Proportion de réponders complets par jour dans les études TIH combinées

	Jour 4	Jour 7	Jour 10
Acide zolédronique 4 mg (N=86)	45,3 % (p=0,104)	82,6 % (p=0,005)*	88,4 % (p=0,002)*
Acide zolédronique 8 mg (N=90)	55,6 % (p=0,021)*	83,3 % (p=0,010)*	86,7 % (p=0,015)*
Pamidronate 90 mg (N=99)	33,3 %	63,6 %	69,7 %
*Valeurs p par rapport au pamidronate.			

Le délai médian de normalisation de la calcémie était de 4 jours. Le délai médian avant la rechute (ré-augmentation du calcium sérique corrigé en fonction de l'albumine $\geq 2,9$ mmol/l) était de 30 à 40 jours pour les patients traités par acide zolédronique contre 17 jours pour ceux traités par 90 mg de pamidronate (valeurs p: 0,001 pour 4 mg et 0,007 pour 8 mg d'acide zolédronique). On n'a pas noté de différence statistiquement significative entre les deux doses d'acide zolédronique.

Dans les études cliniques, 69 patients qui ont rechuté ou qui étaient réfractaires au traitement initial (acide zolédronique 4 mg, 8 mg ou pamidronate 90 mg) ont été traités une seconde fois avec 8 mg d'acide zolédronique. Le taux de réponse chez ces patients était de 52% environ. Comme ces patients n'ont été retraités qu'avec la dose de 8 mg d'acide zolédronique, on ne dispose pas de données permettant de comparer cette dose avec la dose de 4 mg d'acide zolédronique.

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

Population pédiatrique

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

Les effets de l'acide zolédronique administré par voie intraveineuse lors du traitement de patients pédiatriques (âgés de 1 à 17 ans) atteints d'ostéogénèse imparfaite sévère (types I, III et IV) ont été comparés avec le pamidronate intraveineux dans une étude internationale, multicentrique, randomisée, ouverte, comptant respectivement 74 et 76 patients dans chaque groupe de traitement. La durée du traitement était de 12 mois, précédée d'une période de sélection de 4 à 9 semaines pendant laquelle les sujets ont pris des suppléments de vitamine D et de calcium pendant au moins 2 semaines. Dans le programme clinique, les patients âgés de 1 à < 3 ans recevaient 0,025 mg/kg d'acide zolédronique (jusqu'à une dose unique maximale de 0,35 mg) tous les 3 mois et les patients âgés de 3 à 17 ans recevaient 0,05 mg/kg d'acide zolédronique (jusqu'à une dose unique maximale de 0,83 mg) tous les 3 mois. Une étude d'extension a été conduite afin d'examiner la sécurité générale et rénale à long terme de l'acide zolédronique administré une ou deux fois par an, au cours d'une période d'extension de 12 mois chez les enfants traités pendant un an, soit par l'acide zolédronique, soit par le pamidronate dans l'étude principale.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était le pourcentage de modification de la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire par rapport au départ, après 12 mois de traitement. Les effets estimés des traitements sur la DMO étaient similaires mais la conception de l'étude n'était pas suffisamment robuste pour établir la non-infériorité de l'acide zolédronique sur le plan de l'efficacité. En particulier, l'efficacité sur les fractures ou sur la douleur n'était pas clairement démontrée. Des fractures des os longs des membres inférieurs ont été rapportées chez approximativement 24% (fémur) et 14% (tibia) des patients traités par acide zolédronique, contre 12% et 5% des patients traités par pamidronate, atteints d'ostéogénèse imparfaite sévère, sans tenir compte du type de maladie et de la

causalité, mais l'incidence globale des fractures était comparable chez les patients traités par acide zolédronique et ceux traités par pamidronate: 43% (32/74) contre 41% (31/76). L'interprétation du risque de fracture est compliquée par le fait que les fractures sont des événements fréquents chez les patients atteints d'ostéogenèse imparfaite sévère, du fait de la maladie.

Le type d'effets indésirables observés dans cette population était similaire aux effets observés auparavant chez les adultes souffrant de néoplasmes avancés avec atteinte osseuse (voir rubrique 4.8). Les effets indésirables classés par ordre de fréquence sont repris au Tableau 7. La convention suivante est utilisée en ce qui concerne la fréquence: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 7: Effets indésirables observés chez des patients pédiatriques souffrant d'ostéogenèse imparfaite sévère¹

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

¹ Les effets indésirables survenant avec des fréquences $< 5\%$ ont été médicalement évalués et il a été montré que ces cas sont conformes au profil de sécurité bien établi de l'acide zolédronique (voir rubrique 4.8).

Chez les patients pédiatriques atteints d'ostéogenèse imparfaite sévère, l'acide zolédronique semble être associé à des risques plus prononcés de réaction de phase aiguë, d'hypocalcémie et de tachycardie inexplicée, par rapport au pamidronate, mais cette différence a diminué après des perfusions successives.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence contenant l'acide zolédronique dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, dans le traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs et dans la prévention des complications osseuses chez des patients atteints de néoplasmes avancés impliquant l'os (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

L'acide zolédronique administré par voie intraveineuse a une élimination triphasique: une disparition biphasique rapide de la circulation sanguine, avec des demi-vies de $t_{1/2\alpha}$ de 0,24 et $t_{1/2\beta}$ de 1,87 heure, suivie par une longue phase d'élimination avec une demi-vie d'élimination terminale de $t_{1/2\gamma}$ de 146 heures. Il n'y avait pas d'accumulation plasmatique d'acide zolédronique après l'administration de doses multiples tous les 28 jours. L'acide zolédronique n'est pas métabolisé et il est excrété sous forme inchangée par les reins. Au-delà des 24 premières heures, $39 \pm 16\%$ de la dose administrée sont retrouvés dans les urines, le reste étant principalement lié au tissu osseux. Au départ du tissu osseux, il est libéré très lentement dans la circulation systémique et éliminé par les reins. La clairance corporelle totale est de $5,04 \pm 2,5$ l/h, indépendante de la dose, et non influencée par le sexe, l'âge, la race et le poids corporel. L'augmentation de la durée de perfusion de 5 à 15 minutes a entraîné une réduction de 30% de la concentration de l'acide zolédronique à la fin de la perfusion, mais n'a pas modifié l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique par rapport au temps.

Comme c'est le cas avec d'autres bisphosphonates, la variabilité des paramètres pharmacocinétiques de l'acide zolédronique entre les patients était élevée.

Aucune donnée pharmacocinétique concernant l'acide zolédronique n'est disponible chez les patients souffrant d'hypercalcémie ou d'insuffisance hépatique. *In vitro*, l'acide zolédronique n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P450 humain, il ne subit pas de biotransformation et, dans les études animales, < 3% de la dose administrée ont été retrouvés dans les fèces, ce qui suggère que la fonction hépatique ne joue pas de rôle pertinent dans la pharmacocinétique de l'acide zolédronique.

La clairance rénale de l'acide zolédronique était corrélée à la clairance de la créatinine, la clairance rénale représentant $75 \pm 33\%$ de la clairance de la créatinine, qui montrait une moyenne de 84 ± 29 ml/min (extrêmes: 22 et 143 ml/min) chez les 64 patients cancéreux étudiés. L'analyse de la population a montré que, pour un patient ayant une clairance de la créatinine de 20 ml/min (insuffisance rénale sévère) ou de 50 ml/min (insuffisance rénale modérée), la clairance prédite correspondante de l'acide zolédronique serait respectivement égale à 37% ou 72% de celle d'un patient ayant une clairance de la créatinine de 84 ml/min. On ne dispose que de données pharmacocinétiques limitées chez des patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

Dans le cadre d'une étude *in vitro*, l'acide zolédronique a présenté une faible affinité pour les composants cellulaires du sang humain, avec un rapport sang-plasma moyen de 0,59, dans une fourchette de concentrations allant de 30 ng/ml à 5 000 ng/ml. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est faible, avec une fraction non liée allant de 60% à 2 ng/ml à 77% à 2 000 ng/ml d'acide zolédronique.

Populations particulières

Population pédiatrique

Les données pharmacocinétiques limitées chez l'enfant atteint d'ostéogénèse imparfaite sévère suggèrent que la pharmacocinétique de l'acide zolédronique chez l'enfant âgé de 3 à 17 ans est identique à celle observée chez l'adulte à des niveaux de doses similaires en mg/kg. L'âge, le poids corporel, le sexe et la clairance de la créatinine ne semblent pas avoir d'effet sur l'exposition systémique à l'acide zolédronique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité aiguë

La dose non létale la plus élevée en administration intraveineuse unique était de 10 mg/kg de poids corporel chez la souris et de 0,6 mg/kg chez le rat.

Toxicité subchronique et chronique

L'acide zolédronique était bien toléré lorsqu'il était administré par voie sous-cutanée à des rats et par voie intraveineuse à des chiens, à des doses allant jusqu'à 0,02 mg/kg par jour pendant 4 semaines. L'administration de 0,001 mg/kg/j par voie sous-cutanée à des rats et de 0,005 mg/kg par voie intraveineuse à des chiens, tous les 2-3 jours pendant une période allant jusqu'à 52 semaines, était également bien tolérée.

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

Les marges de sécurité relatives aux effets rénaux étaient étroites dans les études animales à long terme impliquant des doses répétées par voie parentérale, mais les taux cumulés sans effets indésirables observés (NOAEL) avec la dose unique (1,6 mg/kg) et les doses répétées jusqu'à un mois (0,06–0,6 mg/kg/j) n'ont pas montré d'effets rénaux à des doses équivalentes ou excédant la plus forte dose thérapeutique envisagée chez l'homme. L'administration répétée à plus long terme de doses d'acide zolédronique voisines de la plus forte dose thérapeutique envisageable chez l'homme a produit des effets toxicologiques sur d'autres organes incluant le tractus gastro-intestinal, le foie, la rate et les poumons, de même qu'au niveau du site d'injection IV.

Toxicité sur la reproduction

L'acide zolédronique était tératogène chez le rat à des doses sous-cutanées $\geq 0,2$ mg/kg. Bien qu'aucun effet tératogène ou fœtotoxique n'ait été observé chez le lapin, une toxicité maternelle a été mise en évidence. Une dystocie à la dose la plus faible (0,01 mg/kg de poids corporel) testée chez le rat a été observée.

Mutagénicité et cancérogenèse

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

6 DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol (E 421)

Citrate de sodium (E 331)

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas entrer en contact avec une quelconque solution contenant du calcium. En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon fermé: 3 ans.

Après la première ouverture : D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Dans le cas où elle ne serait pas utilisée immédiatement, la durée et les conditions de stockage avant utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 h entre 2°C et 8°C. La solution réfrigérée doit ensuite revenir à température ambiante avant l'administration.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

100 ml de solution pour perfusion dans un flacon en plastique (copolymère de cyclooléfinés) incolore et transparent, muni d'un bouchon en caoutchouc butylique bromé recouvert de polymères fluorocarbonés et d'une bague en aluminium/polypropylène avec un opercule de type flip-off en polypropylène violet foncé.

Zoledronic acid Sandoz 4 mg/100 ml solution pour perfusion est fourni en conditionnement unitaire contenant 1 flacon ou en conditionnement multiple contenant 3, 4 ou 10 boîtes, contenant chacune 1 flacon. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

D'autres informations sur la manipulation de Zoledronic acid Sandoz, incluant la préparation des doses réduites au moyen du flacon prêt à l'emploi de Zoledronic acid Sandoz, sont fournies à la rubrique 4.2.

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

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

Il est rappelé aux professionnels de la santé que tout produit non utilisé ne doit pas être jeté au tout-à-l'égout.

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

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8 NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE424715

9 DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 27 juillet 2012

Date de dernier renouvellement : 28 février 2020

10 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: