

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pamidronate EG 3 mg/ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de la solution à diluer pour perfusion contient 3 mg de pamidronate disodique sous forme d'acide pamidronique 2,527 mg.

1 flacon de 5 ml de solution à diluer pour perfusion contient 15 mg de pamidronate disodique.
1 flacon de 10 ml de solution à diluer pour perfusion contient 30 mg de pamidronate disodique.
1 flacon de 20 ml de solution à diluer pour perfusion contient 60 mg de pamidronate disodique.
1 flacon de 30 ml de solution à diluer pour perfusion contient 90 mg de pamidronate disodique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.
Solution transparente et incolore, sans particules visibles.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement d'affections liées à une activité ostéoclastique accrue:

- Hypercalcémie d'origine tumorale
- Lésions ostéolytiques chez des patients présentant des métastases osseuses liées à un cancer du sein
- Myélome multiple stade III

4.2 Posologie et mode d'administration

Les patients traités par Pamidronate EG doivent recevoir la notice et la carte de rappel pour les patients.

Posologie

Les adultes et les personnes âgées

Hypercalcémie d'origine tumorale

Les patients doivent être correctement réhydratés avec une solution à base de chlorure de sodium à 0,9 % (m/v) avant et pendant l'administration du pamidronate disodique (voir rubrique 4.4).

La dose totale de pamidronate disodique à utiliser pour une cure thérapeutique dépend du taux initial de calcémie sérique du patient. Les directives suivantes sont dérivées de données cliniques utilisant la calcémie non corrigée. Cependant, les posologies se situant dans les plages de valeurs indiquées sont également applicables à des valeurs de calcémie corrigées en fonction de la protidémie ou de l'albuminémie chez des patients réhydratés.

Calcémie initiale	Dose totale	Concentration de la	Débit de
-------------------	-------------	---------------------	----------

		recommandée de pamidronate disodique	solution à diluer pour perfusion	perfusion maximal
(mmol/l)	(mg %) (mg/100 ml)	(mg)	mg/ml	mg/h
< 3,0	< 12,0	15-30	30/125	22,5
3,0-3,5	12,0-14,0	30-60	30/125 60/250	22,5
3,5-4,0	14,0-16,0	60-90	60/250 90/500	22,5
> 4,0	> 16,0	90	90/500	22,5

La dose totale de pamidronate disodique peut être administrée en une seule perfusion ou en plusieurs perfusions réparties sur une période de 2 à 4 jours consécutifs. La dose maximale par cure thérapeutique est de 90 mg, que ce soit lors d'une cure initiale ou lors des cures ultérieures. Des doses plus élevées n'ont pas mené à une meilleure réaction clinique.

On observe généralement une diminution significative du taux de calcémie 24 à 48 heures après administration du pamidronate disodique, et une normalisation dans un délai de 3 à 7 jours. Si la calcémie n'est pas normalisée dans ce délai, une dose supplémentaire peut être administrée. La durée de réponse peut varier d'un patient à l'autre et le traitement peut être renouvelé à chaque récurrence d'hypercalcémie. D'après l'expérience clinique actuelle, il existe une possibilité de diminution de l'efficacité thérapeutique du pamidronate disodique avec l'augmentation du nombre de traitements.

Principalement métastases osseuses lytiques et myélome multiple

La dose recommandée de pamidronate disodique pour le traitement de principalement métastases osseuses lytiques et de myélome multiple est de 90 mg administrée sous forme d'une perfusion unique toutes les 4 semaines.

Chez les patients présentant des métastases osseuses, traités par chimiothérapie toutes les 3 semaines, on peut également administrer 90 mg de pamidronate disodique toutes les 3 semaines.

Lésions ostéolytiques en cas de métastases osseuses associées au cancer du sein

La dose recommandée est de 90 mg toutes les 4 semaines. Cette dose peut aussi être administrée à intervalles de 3 semaines pour coïncider avec la chimiothérapie, si désiré.

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce qu'une aggravation substantielle des prestations générales du patient soit démontrée.

Indication	Schéma de traitement	Solution à diluer pour perfusion (mg/ml)	Débit de perfusion (mg/h)
Métastases osseuses	90 mg/2 h toutes les 4 semaines	90/250	45
Myélome multiple	90 mg/4 h toutes les 4 semaines	90/500	22,5

Troubles de la fonction rénale

Pamidronate EG 3 mg/ml ne doit pas être administré aux patients souffrant de troubles sévères de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/min.) sauf en cas d'une hypercalcémie d'origine tumorale susceptible de causer la mort, où les avantages sont plus grands que les risques potentiels (voir également rubriques 4.4 et 5.2).

Tout comme chez les autres bisphosphonates intraveineux, il est recommandé de contrôler la fonction rénale, par exemple sous forme de mesurages des valeurs de créatinine sérique avant l'administration de chaque dose de pamidronate disodique. Chez les patients recevant du pamidronate disodique pour le traitement de métastases osseuses ou du myélome multiple et qui développent une détérioration de la fonction rénale, le traitement au pamidronate disodique doit être interrompu jusqu'à ce que la fonction rénale se resitue dans la marge de 10 % de la valeur initiale. Cette recommandation est basée sur une étude clinique dans laquelle la détérioration rénale a été définie comme suit:

- Pour les patients présentant un taux de créatinine initial normal, augmentation de 0,5 mg/dl
- Pour les patients présentant un taux de créatinine initial anormal, augmentation de 1,0 mg/dl

Une étude pharmacocinétique menée chez des patients atteints d'un cancer et présentant une fonction rénale normale ou diminuée, indique qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance légère (clairance de la créatinine 61-90 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine 30-60 ml/min). Chez ces patients, la vitesse de perfusion n'excèdera pas 90 mg/4h (environ 20-22 mg/h).

Insuffisance hépatique

Une étude pharmacocinétique indique qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients souffrant d'une fonction hépatique anormale légère à modérée. Le pamidronate disodique n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Actuellement il n'existe pas suffisamment d'expérience clinique concernant l'utilisation du pamidronate disodique chez l'enfant et l'adolescent (< 18 ans) (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Pamidronate EG 3 mg/ml est une solution à diluer pour perfusion et, pour cette raison, doit toujours être dilué avant l'emploi dans une solution de perfusion sans calcium (0,9 % de chlorure de sodium ou 5 % de glucose). La solution obtenue doit être lentement administrée sous forme d'une perfusion (voir également rubrique 4.4).

Le pamidronate disodique ne sera jamais administré sous forme d'une injection bolus (voir rubrique 4.4).

Se reporter à la rubrique 6.6 pour toute information concernant la compatibilité avec les solutions pour perfusion.

Le débit de perfusion ne doit jamais dépasser 60 mg/heure (1 mg/min.) et la concentration de pamidronate disodique dans la solution pour perfusion ne doit pas dépasser 90 mg/250 ml. Une dose de 90 mg doit en général être administrée sous forme d'une perfusion de 2 heures dans une solution pour perfusion de 250 ml. Chez les patients présentant un myélome multiple et les patients présentant une hypercalcémie d'origine tumorale, il est toutefois recommandé de ne pas dépasser un débit de perfusion de 90 mg dans 500 ml pendant 4 heures.

Afin de minimiser les réactions locales au site de perfusion, il convient d'insérer la canule prudemment dans une veine de taille relativement suffisante.

Le pamidronate disodique doit être administré sous la surveillance d'un médecin et les moyens de contrôle des effets cliniques et biochimiques doivent être disponibles.

Utilisez uniquement des solutions diluées transparentes et fraîchement préparées!

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à d'autres bisphosphonates ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'utilisation de pamidronate disodique est contre-indiquée durant l'allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Général

Pamidronate EG est une solution à diluer pour perfusion qui ne peut jamais être administrée sous forme d'une injection bolus et qui sera donc toujours diluée et ensuite donnée sous forme d'une perfusion intraveineuse lente (voir rubrique 4.2).

Avant l'administration du pamidronate disodique, la balance hydrique (excrétion urinaire, poids quotidien) du patient doit également être évaluée et étroitement suivie afin de s'assurer qu'il est adéquatement hydraté. Ceci est particulièrement important pour les patients prenant des diurétiques. L'expérience sur l'utilisation du pamidronate disodique chez les patients sous hémodialyse est très limitée.

Les paramètres métaboliques classiques de l'hypercalcémie, dont les électrolytes sériques, les taux de calcium et de phosphate doivent être surveillés après l'initiation du traitement par Pamidronate EG. Les patients ayant subi une intervention chirurgicale de la thyroïde peuvent être particulièrement susceptibles de développer une hypocalcémie suite à un hypothyroïdisme relatif.

Chez les patients souffrant d'une maladie cardiaque, particulièrement chez les personnes âgées, une surcharge en solution saline additionnelle peut accélérer le développement d'une décompensation cardiaque (décompensation ventriculaire gauche ou décompensation cardiaque congestive). Une fièvre (symptômes pseudo-grippaux) peut aussi contribuer à cette détérioration.

Il convient de faire des bilans hématologiques réguliers chez les patients présentant une anémie, une leucopénie ou une thrombocytopénie.

Des crises convulsives ont été observées chez certains patients présentant une hypercalcémie d'origine tumorale à cause des modifications électrolytiques liées à cette pathologie et à son traitement efficace.

Insuffisance rénale

Les bisphosphonates, y compris le pamidronate disodique, ont été associées à une toxicité rénale, se manifestant sous la forme d'une détérioration de la fonction rénale et d'une fonction rénale potentielle. Une détérioration rénale, un développement vers une décompensation rénale et de la dialyse ont été rapportés chez les patients après la prise initiale ou une prise unique de pamidronate disodique. Chez les patients souffrant de myélome multiple, une détérioration de la fonction rénale (y compris une décompensation rénale) a également été rapportée après un traitement par pamidronate disodique de longue durée.

Bien que le pamidronate soit excrété inchangé principalement par les reins (voir rubrique 5.2), le risque d'effets indésirables rénaux peut donc être plus élevé chez les patients souffrant d'une diminution de la fonction rénale, (y compris chez des patients suivant un traitement de substitution rénale à la fois sous hémodialyse et sous dialyse péritonéale). Cependant, l'expérience avec le pamidronate disodique est limitée chez les patients insuffisants rénaux sévères (créatininémie >440 micromol/litre, ou 5 mg/dl chez les patients atteints d'hypercalcémie d'origine tumorale; 180 micromol/litre, ou 2 mg/dl chez les patients atteints de myélome multiple). Si, dans pareils cas, l'évaluation clinique indique des bénéfices potentiels du traitement supérieurs aux risques encourus, le pamidronate disodique doit être utilisé avec précaution et la fonction rénale doit être étroitement surveillée.

En raison du risque d'une détérioration cliniquement significative de la fonction rénale, pouvant évoluer vers une décompensation rénale, les doses uniques de pamidronate sodique ne pourront pas excéder 90 mg et le temps de perfusion recommandé sera respecté (voir rubrique 4.2).

Comme avec les autres bisphosphonates intraveineux, la surveillance rénale est recommandée, par exemple, la détermination des valeurs sériques de créatinine avant chaque administration de pamidronate disodique.

Les paramètres standard de laboratoire (créatininémie et azote uréique du sang) ainsi que les paramètres cliniques relatifs à la fonction rénale doivent être évalués périodiquement avant chaque administration de pamidronate sodique, surtout dans le cas de patients recevant des perfusions fréquentes de pamidronate disodique pendant une période prolongée et chez les patients ayant une

maladie rénale préalable ou une prédisposition à l'insuffisance rénale (ex. patients atteints de myélome multiple et/ou d'hypercalcémie d'origine tumorale). Si la fonction rénale se détériore durant le traitement par pamidronate, la perfusion doit être arrêtée. Des cas de détérioration de la fonction rénale (y compris de décompensation rénale) ont été signalés suite à des traitements par pamidronate disodique à long terme de patients atteints de métastases osseuses ou de myélome multiple. Cependant, la progression de la maladie sous-jacente et/ou la présence de complications concomitantes entrant également en jeu, le lien de causalité avec le pamidronate disodique n'a pas été prouvé.

Dans le traitement initial de l'hypercalcémie d'origine tumorale, il est essentiel d'instaurer la réhydratation intraveineuse pour restaurer l'excrétion urinaire. Les patients doivent être hydratés adéquatement tout au long du traitement, mais il convient d'éviter toute surcharge hydrique.

Ne pas administrer le pamidronate sodique en concomitance avec d'autres bisphosphonates, car leurs effets associés n'ont pas été étudiés. L'utilisation d'autres agents susceptibles de diminuer le taux de calcium en concomitance avec le pamidronate disodique peut mener à une hypocalcémie significative.

Insuffisance hépatique

Vu l'absence de toute donnée clinique, aucune recommandation spécifique relative aux patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère ne peut être donnée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Enfants et adolescents (<18 ans)

La sécurité et l'efficacité du pamidronate disodique n'ont pas été démontrées chez l'enfant et l'adolescent (< 18 ans).

Suppléments en calcium et Vitamine D

En l'absence d'une hypercalcémie, les patients présentant principalement des métastases osseuses lytiques ou un myélome multiple, ayant un risque de déficience en calcium ou vitamine D tout comme les patients souffrant de la maladie osseuse de Paget doivent recevoir des suppléments de calcium et de vitamine D par voie orale, afin de réduire au maximum le risque d'hypocalcémie.

Ostéonécrose de la mâchoire

L'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) a été signalée peu lors des essais cliniques et après la mise sur le marché chez les patients traités par pamidronate.

Le début du traitement ou d'un nouveau cycle de traitement doit être retardé chez les patients atteints de lésions ouvertes, non cicatrisées, des tissus mous de la bouche, sauf en situation d'urgence médicale.

Un examen dentaire accompagné de soins dentaires préventifs appropriés et d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque est recommandé avant le traitement par bisphosphonates chez les patients présentant des facteurs de risque associés.

Les facteurs de risques suivants doivent être pris en compte lors de l'évaluation du risque individuel de développer une ONM:

- Puissance du biphosphonate (risque plus élevé pour les composés de grande puissance), voie d'administration (risque plus élevé par voie parentérale), et dose cumulée de bisphosphonates
- Cancer, situations de comorbidité (telles que anémie, coagulopathies, infection), tabagisme
- Traitements concomitants: chimiothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse (voir rubrique 4.5), radiothérapie de la tête et du cou, corticostéroïdes
- Antécédents de troubles dentaires, mauvaise hygiène bucco-dentaire maladie parodontale, interventions dentaires invasives (telles que des extractions dentaires) et prothèses dentaires mal ajustées

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

la mobilité dentaire, des douleurs ou un gonflement, la non cicatrisation des plaies ou un écoulement pendant le traitement par pamidronate. Pendant la durée du traitement, les interventions dentaires invasives ne seront effectuées qu'après mûre délibération et évitées peu avant ou après l'administration de pamidronate.

Chez les patients qui, au cours du traitement par bisphosphonates, développent une ostéonécrose de la mâchoire, la chirurgie dentaire peut aggraver la situation. Des données suggérant que l'interruption du traitement par bisphosphonates réduit le risque d'ostéonécrose de la mâchoire chez les patients nécessitant des interventions dentaires, ne sont pas disponibles.

La 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 chirurgien stomatologue ayant l'expertise des ONM.

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

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

Douleur musculo-squelettique

Après la mise sur le marché du médicament, des douleurs osseuse, articulaire et/ou musculaire sévères et occasionnellement rendant le patient incapable d'effectuer une activité, ont été rapportées chez les patients prenant des bisphosphonates. Cependant, de tels rapports n'ont pas été fréquents. Le pamidronate disodique pour perfusion appartient à cette classe de médicaments. Le temps jusqu'à la survenue de ces symptômes variait d'un jour à plusieurs mois après l'initiation du traitement. La majorité des patients ont présenté une diminution des symptômes après l'arrêt du traitement. Un sous-groupe a présenté des récurrences de symptômes, lors de la reprise du même médicament ou d'un autre bisphosphonate.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose maximale (90 mg pamidronate disodique), c.à.d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Le pamidronate disodique a été administré de façon concomitante avec des médicaments anticancéreux couramment utilisés sans présenter d'interactions significatives.

Le pamidronate disodique ne doit pas être administré en association avec d'autres bisphosphonates (voir également rubrique 4.4).

L'utilisation concomitante d'autres bisphosphonates, d'autres médicaments contre l'hypercalcémie et de la calcitonine, peut entraîner une hypocalcémie avec les symptômes cliniques inhérents (paresthésie, tétanie, hypotension).

Le pamidronate disodique a été utilisé avec succès en association avec la calcitonine comme avec la mithramycine pour accélérer et favoriser l'effet hypocalcémiant chez des patients atteints d'hypercalcémie sévère.

La prudence est de mise lorsque le pamidronate disodique est utilisé en association avec d'autres médicaments éventuellement néphrotoxiques.

Chez les patients souffrant de myélome multiple, le risque de dysfonction rénale peut être augmenté, lorsque le pamidronate disodique est utilisé en association avec le thalidomide.

La prudence est recommandée lorsque le pamidronate est administré avec des médicaments antiangiogéniques puisqu'une augmentation de l'incidence des ONM a été observée chez des patients traités de façon concomitante par ces médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Les femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces.

Grossesse

Il n'existe pas d'informations adéquates sur l'utilisation du pamidronate disodique chez la femme enceinte. Dans les études chez l'animal, il n'y a pas de preuve évidente d'une tératogénicité.

Des études chez l'animal ont montré une toxicité reproductive (voir rubrique 5.3). De par son effet pharmacologique sur l'homéostasie calcique, le pamidronate peut entraîner un risque pour le fœtus/nouveau-né. Le pamidronate, lorsqu'il est administré durant toute la période de gestation chez les animaux, peut être à l'origine de déficiences au niveau de la minéralisation des os, en particulier des os longs, causant une distorsion angulaire.

Le risque potentiel pour l'homme est inconnu. Le pamidronate disodique ne peut dès lors être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas d'hypercalcémie susceptible de causer la mort.

Allaitement

On ne sait pas si le pamidronate disodique passe dans le lait maternel chez l'homme. Des expériences animales ont démontré l'excrétion du pamidronate disodique dans le lait maternel. On ne peut dès lors exclure les risques pour l'enfant allaité. Etant donné que le pamidronate peut avoir un impact important sur la minéralisation osseuse, l'allaitement est contre-indiqué chez les femmes traitées par pamidronate disodique (voir également rubrique 4.3).

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles à ce sujet.

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

Il convient cependant de signaler aux patients que, dans de rares cas, une somnolence et/ou des vertiges peuvent survenir après une perfusion de pamidronate disodique. Dans ce cas, ils ne doivent

pas conduire ou utiliser des machines potentiellement dangereuses ou participer à d'autres activités qu'une vigilance amoindrie rendrait dangereuses.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables du pamidronate disodique sont généralement légers et transitoires. Les réactions nocives symptomatiques les plus fréquentes ($\geq 1/10$) sont une hypocalcémie asymptomatique, un syndrome pseudo-grippal et une légère fièvre. Cette légère fièvre (une augmentation de la température corporelle de 1 à 2°C) se manifeste en général dans les 48 heures, comme une réaction de première dose, dose-dépendante et autolimitée, souvent sans d'autres symptômes concomitants, ne dure en général pas plus de 24 heures, et ne requiert pas de traitement.

Les réactions « pseudo-grippales » aiguës ne surviennent généralement que lors de la première perfusion au pamidronate. Une inflammation locale des tissus mous du site de perfusion peut survenir fréquemment ($\geq 1/100$, $< 1/10$), surtout à la dose la plus élevée.

L'ostéonécrose, en premier lieu de la mâchoire, a rarement été rapportée (voir rubrique 4.4).

Estimation de 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)

<i>Infections et infestations</i>	Très rare Réactivation d'herpès simplex et d'herpès zoster
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Fréquent Lymphopénie, anémie, thrombocytopénie Peu fréquent Leucopénie
<i>Affections du système immunitaire</i>	Peu fréquent Hypersensibilité dont réactions anaphylactiques, bronchospasme, dyspnée, œdème angioneurotique Très rare Choc anaphylactique
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Très fréquent Hypocalcémie, hypophosphatémie Fréquent Hypomagnésémie, hypokaliémie Peu fréquent Hyperkaliémie, hypernatrémie Très rare Hypernatrémie avec confusion
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquent Céphalées, hypocalcémie symptomatique (paresthésie, tétanie, crampes musculaires), insomnie, somnolence Peu fréquent Agitation, confusion, vertiges, léthargie, crises d'épilepsie Très rare Hallucinations visuelles
<i>Affections oculaires</i>	Fréquent Conjonctivite Peu fréquent Uvéite (iritis, iridocyclite), sclérochoroïdite, épisclérochoroïdite Très rare Xanthopsie, inflammation de l'orbite
<i>Affections</i>	Très rare

cardiaques	Aggravation d'une pathologie cardiaque (décompensation ventriculaire gauche / décompensation cardiaque congestive) avec dyspnée, œdème pulmonaire en raison d'une surcharge hydrique Fréquence indéterminée Fibrillation auriculaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare Syndrome de déficience respiratoire aiguë, maladie pulmonaire interstitielle
Affections vasculaires	Fréquent Hypertension Peu fréquent Hypotension
Affections gastro-intestinales	Fréquent Nausées, vomissements, anorexie, douleur abdominale, diarrhée, constipation, gastrite Peu fréquent Dyspepsie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent Eruption cutanée Peu fréquent Prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent Douleur osseuse transitoire, arthralgie, myalgie, douleur généralisée Peu fréquent Crampes musculaires Rare Après la commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés: fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effets indésirables de classe des bisphosphonates). Très rare Ostéonécrose du conduit auditif externe (effet indésirable propre à la classe des bisphosphonates) Fréquence indéterminée Ostéonécrose de la mâchoire
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent Décompensation rénale aiguë Rare Glomérulosclérose segmentaire et focale, y compris la variante avec collapse, syndrome néphrotique, trouble tubulaire rénale, glomérulonéphropathie, néphrite tubulointerstitielle Très rare Détérioration de la fonction rénale chez les patients atteints de myélome multiple, d'hématurie, détérioration de la fonction rénale chez les patients souffrant d'une affection rénale préexistante
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent Fièvre et syndrome pseudo-grippal, parfois accompagné de malaise, de frisson, de fatigue et de bouffées congestives Fréquent Réactions au site de perfusion, telles que douleur, éruption, enflure, induration, phlébite, thrombophlébite, douleur généralisée partout sur le corps
Investigations	Fréquent Créatininémie accrue dans le sang Peu fréquent Tests de la fonction hépatique anormaux, taux d'urée accrus dans le sang

Fibrillation auriculaire: Une comparaison entre l'acide zolédronique (4 mg) et le pamidronate (90 mg) dans une seule étude clinique a montré que le nombre de cas de fibrillation auriculaire parmi les effets indésirables était plus élevé dans le groupe ayant pris du pamidronate (12/556, 2,2 %) que dans le groupe ayant pris de l'acide zolédronique (3/563, 0,5 %). Auparavant, une étude clinique examinant des patients atteints d'une ostéoporose postménopausique a révélé que les patients traités par l'acide zolédronique (5 mg) présentaient une incidence accrue de fibrillation auriculaire parmi les effets indésirables sévères par rapport aux patients traités par placebo (1,3 % par rapport à 0,6 %). Le mécanisme derrière l'augmentation de l'incidence de fibrillation auriculaire en association avec le traitement par l'acide zolédronique et le pamidronate n'est pas connu.

Expérience après la mise sur le marché

Les effets indésirables suivants ont été rapportés durant l'utilisation après approbation du pamidronate disodique.

Ostéonécrose de la mâchoire

Des cas d'ostéonécrose (de la mâchoire) ont été rapportés principalement chez des patients souffrant d'un cancer traités par des médicaments inhibant la résorption osseuse, tels que le pamidronate disodique (voir rubrique 4.4). Plusieurs de ces patients subissaient également une chimiothérapie et recevaient des corticostéroïdes et présentaient des signes d'une infection locale dont l'ostéomyélite. La majorité des cas se réfèrent aux patients atteints d'un cancer après une extraction dentaire ou d'autres interventions dentaires. L'ostéonécrose de la mâchoire présente de multiples facteurs de risque bien documentés, y compris le diagnostic de cancer, les thérapies concomitantes (p. ex. la chimiothérapie, la radiothérapie, les corticostéroïdes) et les affections comorbides (p. ex. l'anémie, les coagulopathies, l'infection, la maladie orale pré-existante) Bien que la causalité n'ait pas été déterminée, il vaut mieux éviter une intervention dentaire étant donné que la durée de rétablissement peut être prolongée. Les données suggèrent une fréquence plus élevée des cas rapportés d'ONM en fonction du type de tumeur (cancer du sein avancé, myélome multiple).

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

AFMPS – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou

Site internet: www.afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)

CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois

Rue du Morvan

54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex

Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87

Fax: (+33) 3 83 65 61 33

E-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé

Division de la Pharmacie et des Médicaments

Allée Marconi – Villa Louvigny

L-2120 Luxembourg

Tél.: (+352) 2478 5592

Fax: (+352) 2479 5615

E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire: <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

4.9 Surdosage

Les patients ayant reçu des doses plus élevées que celles recommandées doivent faire l'objet d'une surveillance attentive. Dans l'éventualité d'une hypocalcémie cliniquement significative avec paresthésie, tétanie et hypotension, le taux de calcium peut être normalisé par une perfusion de gluconate de calcium. Une hypocalcémie aiguë est peu probable étant donné que la calcémie diminue progressivement pendant plusieurs jours après le traitement par pamidronate.

Il n'existe pas d'informations relatives au surdosage par pamidronate disodique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Médicaments qui ont un effet sur la structure et la minéralisation osseuses, les bisphosphonates.

Code ATC: M05 BA 03

Mécanisme d'action

Le pamidronate disodique, substance active de Pamidronate EG 3 mg/ml est un puissant inhibiteur de la résorption osseuse ostéoclastique. Il se lie fortement aux cristaux d'hydroxyapatite et inhibe la formation et la dissolution de ces cristaux *in vitro*. L'inhibition de la résorption osseuse ostéoclastique *in vivo* peut en tout cas être due en partie à la liaison du médicament au minéral osseux.

Le pamidronate bloque l'accès des précurseurs ostéoclastiques à l'os ainsi que la transformation en ostéoclastes résorbants mûrs, qui s'ensuit. Cependant, l'effet anti-résorption local et direct du bisphosphonate lié à l'os semble être le mode d'action prédominant *in vitro* et *in vivo*.

Des études expérimentales ont démontré que le pamidronate inhibe l'ostéolyse d'origine tumorale s'il est administré avant ou pendant l'inoculation ou la transplantation de cellules cancéreuses. Les modifications biochimiques reflétant l'effet inhibiteur du pamidronate disodique sur l'hypercalcémie d'origine tumorale se caractérisent par une diminution de la calcémie et de la phosphatémie dans le sérum et, en second lieu, par une diminution de l'excrétion urinaire de calcium, phosphate et hydroxyproline. Avec une dose de 90 mg la calcémie est normalisée chez plus de 90 % des patients.

La normalisation de la calcémie plasmatique peut également mener à une normalisation de la concentration de l'hormone parathyroïdienne dans le plasma chez les patients suffisamment hydratés.

Les concentrations sériques de la protéine liée à l'hormone parathyroïdienne (PTHrP) sont proportionnellement inverses à la réaction au pamidronate. Les médicaments qui inhibent la réabsorption tubulaire du calcium ou de la sécrétion PTHrP, peuvent être utiles pour les patients qui ne réagissent pas au pamidronate.

L'hypercalcémie peut entraîner une déplétion du volume de liquide extracellulaire et une chute de la clairance glomérulaire (GFR). En contrôlant l'hypercalcémie, le pamidronate disodique améliore la clairance glomérulaire et abaisse les taux de créatininémie chez la plupart des patients.

Lorsque le pamidronate est utilisé en association avec un traitement antinéoplasique systémique, il réduit les complications squelettiques des fractures non vertébrales, la radiothérapie/les interventions chirurgicales pour les complications osseuses, et retarde l'apparence des premières complications squelettiques.

Le pamidronate peut également réduire la douleur osseuse chez environ 50 % des femmes atteintes d'un cancer du sein dans un stade avancé ainsi que des métastases osseuses cliniquement évidentes. Chez les femmes présentant des scannings osseux anormaux, mais des résultats radiographiques normaux, les soins palliatifs doivent être le but principal dans le traitement.

Le pamidronate atténue la douleur, limite le nombre de fractures pathologiques et le besoin de radiothérapie, corrige l'hypercalcémie et améliore la qualité de vie des patients atteints de myélome multiple avancé.

Une méta-analyse des bisphosphonates chez >1100 patients atteints de myélome multiple a démontré que le NNT (number of patients needed to treat: nombre nécessaire de patients à traiter) pour éviter une fracture vertébrale s'élevait à 10 et le NNT pour éviter qu'un seul patient ne subisse des douleurs, à 11. Les meilleurs effets ont été observés avec le pamidronate et le clodronate.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques générales

Le pamidronate a une forte affinité pour les tissus calcifiés et l'élimination totale du pamidronate n'a pas été observée pendant la durée des études expérimentales. Les tissus calcifiés sont par conséquent considérés comme le « site d'élimination apparent ».

Absorption

Le pamidronate disodique est administré en perfusion intraveineuse. Par définition, l'absorption est totale à la fin de la perfusion.

Distribution

Les concentrations plasmatiques de pamidronate augmentent rapidement après le début de la perfusion et chutent rapidement lorsque l'on arrête la perfusion. La demi-vie plasmatique apparente est d'environ 0,8 heure. Les niveaux d'équilibre apparents sont par conséquent atteints lorsque la perfusion dure plus de 2 à 3 heures. Des pics plasmatiques d'environ 10 nmol/ml de pamidronate sont obtenus après une perfusion intraveineuse de 60 mg, administrée pendant 1 heure.

Le même pourcentage (environ 50 %) de la dose est retenu dans le corps après l'administration de plusieurs doses consécutives (30-90 mg) de pamidronate disodique, indépendamment de la durée de la perfusion (4 ou 24 heures). L'accumulation de pamidronate dans l'os n'est donc pas limitée et dépend uniquement de la dose totale cumulée administrée. Le pourcentage de pamidronate circulant lié aux protéines plasmatiques est relativement faible (moins de 50 %) et augmente lorsque les concentrations de calcium atteignent des niveaux pathologiquement élevés.

Élimination

Le pamidronate ne semble pas être éliminé par biotransformation. Après une perfusion intraveineuse, environ 20 à 55 % de la dose se retrouvent dans les urines dans un délai de 72 heures sous forme de pamidronate inchangé. La fraction restante de la dose est retenue dans l'organisme pendant la durée des études expérimentales. L'élimination urinaire du pamidronate se déroule en deux phases de détérioration avec des demi-vies apparentes d'environ 1,6 et 27 heures. Les clairances plasmatique et rénale totales étaient de respectivement 88-254 ml/min. et de 38-60 ml/min. La clairance plasmatique apparente est d'environ 180 ml/min. La clairance rénale apparente est d'environ 54 ml/min., celle-ci ayant tendance à correspondre avec la clairance de la créatinine.

Caractéristiques selon les patients

Les clairances hépatique et métabolique du pamidronate sont non significatives. Une atteinte de la fonction hépatique n'est donc pas censée avoir une influence quelconque sur la pharmacocinétique du pamidronate disodique, bien que, étant donné l'absence de données cliniques sur les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, il n'existe pas de recommandations spécifiques chez ces patients. Le pamidronate disodique présente peu de risques d'interactions médicamenteuses sur le plan métabolique et de la liaison protéique (voir rubrique 5.2 ci-dessus).

Une étude pharmacocinétique réalisée parmi des patients atteints du cancer, n'a pas révélé de différences au niveau de l'ASC plasmatique du pamidronate entre les patients présentant une fonction rénale normale et les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min.), l'ASC du

pamidronate était d'environ 3 fois plus élevé que chez les patients présentant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine >90 mL/min.).

5.3 Données de sécurité préclinique

La toxicité du pamidronate se caractérise par des effets (cytotoxiques) directs sur les organes présentant une circulation sanguine abondante, en particulier les reins suite à une exposition intraveineuse. Le composant n'est pas mutagène et ne semble pas être cancérigène.

Des études chez le rat et le lapin ont déterminé que le pamidronate disodique, lorsqu'il est administré à des doses de 0,6 à 8,3 fois supérieures à la dose maximale recommandée de l'homme sous forme d'une seule perfusion intraveineuse, entraîne une toxicité maternelle et des effets sur l'embryon/le fœtus. Les effets incluent un accouchement prolongé menant à une dystocie et à un raccourcissement des os longs chez le fœtus. Les données issues des expériences animales suggèrent que l'absorption des bisphosphonates par les os fœtaux est supérieure à celle par les os maternels.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Le pamidronate forme des complexes avec les cations divalents et ne doit pas être mélangé avec des solutions intraveineuses contenant du calcium.

Le médicament ne peut pas être mélangé avec d'autres produits, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Les solutions de pamidronate disodique ne sont pas solubles dans des solutions nutritionnelles de nature lipophile, par exemple l'huile de soya.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert: 3 ans

Durée de conservation après dilution dans une solution de glucose à 5 % ou dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %:

Une stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 96 heures à une température de 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si l'utilisation du produit n'est pas immédiate, la durée et les conditions de stockage avant l'emploi sont la responsabilité de l'utilisateur, ne dépassant normalement pas 24 heures entre 2 et 8°C, à moins que la dilution n'ait été effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons de 5 ml/10 ml/20 ml/30 ml en verre incolore (Ph. Eur., Type 1) avec un bouchon en caoutchouc de bromobutyl (Ph. Eur., Type 1).

Conditionnements:

- 1, 4 ou 10 flacons de 5 ml de solution à diluer pour perfusion.
- 1, 4 ou 10 flacons de 10 ml de solution à diluer pour perfusion.
- 1, 4 ou 10 flacons de 20 ml de solution à diluer pour perfusion.
- 1, 4 ou 10 flacons de 30 ml de solution à diluer pour perfusion.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Diluer avec une solution de glucose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 % avant administration.
La concentration de pamidronate disodique dans la solution pour perfusion ne doit dépasser 90 mg/250 ml.

Ne pas utiliser la solution si elle contient encore des particules.

Tout produit non utilisé doit être éliminé.

Pamidronate EG 3 mg/ml, solution à diluer pour perfusion ne peut être utilisé qu'une fois.

La solution diluée pour perfusion doit être inspectée visuellement et seules les solutions transparentes pour ainsi dire sans particules, peuvent être utilisées.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pamidronate EG 3 mg/ml solution à diluer pour perfusion (5 ml): BE265273
Pamidronate EG 3 mg/ml solution à diluer pour perfusion (10 ml): BE265282
Pamidronate EG 3 mg/ml solution à diluer pour perfusion (20 ml): BE265291
Pamidronate EG 3 mg/ml solution à diluer pour perfusion (30 ml): BE265307

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

A. Date de première autorisation: 16.08.2004.

B. Date de renouvellement de l'autorisation: 04/12/2013.

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

Date d'approbation du texte: 08/2020.

Date de mise à jour du texte: 05/2020.