

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr VAL-PAMIDRONATE DISODIUM

(Pamidronate disodique pour injection)

9 mg/ml

Pour infusion I.V. seulement

Régulateur du métabolisme osseux

Valeo Pharma Inc.
16667 boul. Hymus
Kirkland, Québec
H9H 4R9

Date de Préparation :
6 juin 2005
Date de Révision :
6 mars 2012

Numéro de contrôle : 154009

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE..... | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 3 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 3 |
| EFFETS INDÉSIRABLES..... | 7 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 11 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 11 |
| SURDOSAGE | 15 |
| MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 15 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ..... | 18 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT..... | 18 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 20 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 20 |
| ESSAIS CLINIQUES..... | 21 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE..... | 25 |
| TOXICOLOGIE | 27 |
| RÉFÉRENCES | 29 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR | 33 |

Pr VAL-PAMIDRONATE DISODIUM

(Pamidronate disodique pour injection)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique / Teneur | Ingrédients non médicinaux pertinents cliniquement |
|-----------------------|----------------------------|--|
| Intraveineuse | Solution / 9 mg/ml | Mannitol, eau pour injection, hydroxyde de sodium et acide phosphorique. L'hydroxyde de sodium et l'acide phosphorique peuvent être ajoutés pour l'ajustement du pH. <i>Pour une liste complète, voir les Formes posologiques, composition et le conditionnement.</i> |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

- **Hypercalcémie d'origine tumorale après une réhydratation appropriée à l'aide d'une solution saline.**
Avant d'instituer le traitement par le pamidronate disodique, on recommande de stimuler l'excrétion rénale de l'excédent de calcium en rétablissant et en maintenant un équilibre hydrique et un débit urinaire suffisants.
- **États associés à un accroissement de l'activité ostéoclastique dont les métastases osseuses principalement lytiques et le myélome multiple.**
- **Maladie osseuse de Paget à l'état symptomatique.**

CONTRE-INDICATIONS

L'hypersensibilité connue ou soupçonnée au pamidronate disodique, à l'un de ses composants (voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**), ou à d'autres bisphosphonates.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

LE PAMIDRONATE DISODIQUE NE DOIT JAMAIS ÊTRE ADMINISTRÉ PAR INJECTION EN BOLUS, ÉTANT DONNÉ QUE DE FORTES CONCENTRATIONS AU POINT D'INJECTION PEUVENT ENTRAÎNER DES RÉACTIONS LOCALES GRAVES ET UNE THROMBOPHLÉBITE.

LE PAMIDRONATE DISODIQUE DOIT TOUJOURS ÊTRE DILUÉ AVANT D'ÊTRE ADMINISTRÉ EN PERFUSION I.V. LENTE (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). QUEL QUE SOIT LE VOLUME DE LA SOLUTION DANS

LAQUELLE LE PAMIDRONATE DISODIQUE EST DILUÉ, L'ADMINISTRATION EN PERFUSION I.V. LENTE EST ABSOLUMENT NÉCESSAIRE POUR DES RAISONS D'INNOCUITÉ.

Les bisphosphonates, incluant le pamidronate disodique, sont associés à une toxicité rénale se manifestant par une détérioration de la fonction rénale et par un dysfonctionnement rénal potentiel. En raison du risque de détérioration clinique significative de la fonction rénale qui peut progresser en un dysfonctionnement rénal, les doses uniques de pamidronate disodique ne doivent pas excéder 90 mg, et la durée recommandée de perfusion doit être surveillée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Comme pour les autres bisphosphonates administrés par voie I.V., une surveillance rénale est recommandée, comme par exemple, la mesure des taux plasmatiques de créatinine avant la prise de chaque dose de pamidronate disodique. Les patients recevant le pamidronate disodique pour le traitement des métastases osseuses devraient interrompre la dose en cas de détérioration des fonctions rénales (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Le pamidronate disodique ne doit pas être administré en association à d'autres bisphosphonates dans le traitement de l'hypercalcémie parce que les effets d'une telle association sont inconnus.

Le pamidronate disodique ne doit pas être mélangé à d'autres solutés I.V. contenant du calcium.

Il est essentiel, dans le traitement initial de l'hypercalcémie d'origine tumorale, d'effectuer une réhydratation intraveineuse afin de rétablir le débit urinaire. Les patients doivent être suffisamment hydratés durant tout le traitement, sans toutefois que cette hydratation ne devienne excessive.

Chez les patients atteints d'une maladie cardiaque, surtout dans le cas des personnes âgées, une surcharge de solution saline risque de déclencher une insuffisance cardiaque (insuffisance ventriculaire gauche ou insuffisance cardiaque congestive). La présence de fièvre (symptômes pseudo-grippaux) peut également contribuer à une telle détérioration.

Bien que le pamidronate disodique soit excrété sous forme inchangée par le rein (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**), il ne semble pas causer d'augmentation de réactions indésirables chez les patients dont les taux plasmatiques de créatinine sont significativement élevés (y compris chez les patients qui subissent un traitement substitutif par hémodialyse ou dialyse péritonéale). On dispose cependant de données limitées sur les effets du pamidronate disodique chez les personnes atteintes d'une insuffisance rénale grave (créatinine sérique > 440 µmol/L ou 5 mg/dL, dans le cas des patients atteints d'hypercalcémie d'origine tumorale ; > 180 µmol/L, ou 2 mg/dL, dans le cas des patients souffrant d'un myélome multiple). Toutefois si l'on pense que les avantages du traitement l'emportent sur les risques qu'ils entraînent, on recommande d'administrer le pamidronate disodique avec prudence et de surveiller de près la fonction rénale de ces patients.

Étant donné qu'il n'existe pas de données cliniques chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave, aucune recommandation particulière ne peut être fournie pour ce type de patients.

Pour réduire au minimum le risque d'hypocalcémie chez les patients atteints de la maladie osseuse de Paget et susceptibles de présenter une carence en vitamine D ou en calcium, il faudra leur administrer de la vitamine D et des suppléments de calcium par voie orale.

Ostéonécrose de la mâchoire

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été signalés chez des patients atteints de cancer qui recevaient des traitements comprenant des bisphosphonates. Un grand nombre de ces patients suivaient également une chimiothérapie et prenaient des corticostéroïdes. La majorité des cas rapportés ont été associés à des interventions dentaires, telle l'extraction d'une dent. De nombreux patients présentaient des signes d'infection locale, comme l'ostéomyélite.

Chez les patients présentant des facteurs de risque concomitants (p.ex., cancer, chimiothérapie, radiothérapie, prise de corticostéroïdes, mauvaise hygiène buccale), il est conseillé de procéder à un examen dentaire et de prendre des mesures d'hygiène dentaire préventives avant d'amorcer le traitement par des bisphosphonates.

Au cours du traitement, les patients doivent éviter, dans la mesure du possible, de subir des interventions dentaires invasives. Chez les patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire pendant un traitement par des bisphosphonates, la chirurgie dentaire peut exacerber leur état. Dans le cas des patients qui doivent subir une intervention dentaire, on ne dispose d'aucune donnée suggérant que l'interruption du traitement par les bisphosphonates diminue le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Le médecin traitant doit se fier à son jugement clinique pour établir un plan de traitement en fonction de l'évaluation des risques par rapport aux bienfaits chez chaque patient.

Surveillance des patients

On doit effectuer régulièrement les épreuves de laboratoire habituelles (taux sériques de créatinine et azote uréique dans le sang) et surveiller les paramètres cliniques de la fonction rénale, surtout dans le cas des patients qui reçoivent des perfusions fréquentes de pamidronate disodique pour injection sur des périodes prolongées et des patients atteints d'une néphropathie préexistante ou qui présentent une prédisposition à l'insuffisance rénale (p.ex. patients souffrant d'un myélome multiple ou d'une hypercalcémie d'origine tumorale, ou de ces deux maladies) avant chaque dose de pamidronate disodique. Surveiller également de près l'équilibre hydrique (débit urinaire, pesées quotidiennes). Si l'on constate une détérioration de la fonction rénale durant le traitement par le pamidronate disodique, il faut mettre fin à la perfusion (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Le pamidronate disodique est principalement excrété par le rein sous forme inchangée, d'où un risque plus élevé de réaction indésirable au niveau rénal chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Une fois le traitement par le pamidronate disodique pour injection amorcé, il faut surveiller les taux sériques d'électrolytes, de calcium et de phosphate. Les patients qui présentent une anémie, une leucopénie ou une thrombocytopénie doivent faire l'objet d'une évaluation régulière des paramètres hématologiques. Quelques cas d'hypocalcémie légère et passagère, généralement

asymptomatique, ont été signalés. On peut contrecarrer les rares cas d'hypocalcémie symptomatique en administrant du gluconate de calcium. Les sujets qui ont subi une intervention chirurgicale à la thyroïde peuvent être particulièrement susceptibles de présenter une hypocalcémie en raison d'une hypoparathyroïdie relative.

Chez les patients qui souffrent d'hypercalcémie d'origine tumorale, il faut surveiller les taux de calcium ionisé ou les taux sériques totaux de calcium (valeur corrigée ou ajustée en fonction de l'albumine) au cours du traitement par le pamidronate disodique pour injection. Chez ces patients, les taux sériques ne reflètent pas toujours la gravité de l'hypercalcémie, parce qu'il existe souvent une hypoalbuminémie concomitante. La valeur corrigée (ajustée) du calcium sérique doit être calculée au moyen d'algorithmes reconnus, comme :

$$cCa = tCa + (0,02 \times [40 - ALB])$$

où :

cCa = concentration ajustée de calcium (mmol/L)

tCa = concentration totale mesurée de calcium (mmol/L)

ALB = concentration mesurée d'albumine (g/L)

Usage durant la grossesse

Aucune donnée clinique ne vient étayer l'usage du pamidronate disodique chez la femme enceinte. Le pamidronate disodique ne doit donc être administré durant la grossesse que si l'hypercalcémie met la vie de la patiente en danger.

Dans les études chez l'animal, le pamidronate ne s'est pas révélé tératogène et n'a pas eu d'effets sur la fonction reproductrice ni sur la fécondité. Chez les rates, le prolongement de la parturition et la baisse du taux de survie des petits étaient peut-être attribuables à une diminution des taux de calcium sérique chez la mère. La fécondité des petits a également été moindre. Le pamidronate disodique traverse la barrière placentaire et s'accumule dans les os du fœtus.

Allaitement

Il n'existe pas de données cliniques sur l'administration du pamidronate disodique chez les femmes qui allaitent, et on ignore si le médicament passe dans le lait maternel. Une étude chez les rates lactantes a démontré que le pamidronate disodique passait dans leur lait. Les femmes traitées par le pamidronate disodique ne doivent donc pas allaiter.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité du pamidronate disodique chez les enfants n'ont pas été établies. Jusqu'à ce que l'on ait acquis une plus grande expérience, il est recommandé de limiter l'administration du pamidronate disodique aux adultes.

Amoindrissement des facultés

Le médicament peut, dans de rares cas, provoquer de la somnolence ou des étourdissements, ou les deux. Dans ces cas, le patient doit s'abstenir de conduire un véhicule automobile, de manœuvrer des machines ou d'entreprendre des activités qui pourraient présenter un danger.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables imputables au traitement par le pamidronate disodique sont généralement bénignes et transitoires. Les réactions les plus courantes sont des symptômes pseudo-grippaux et une légère fièvre (augmentation de la température corporelle > 1°C durant un maximum de 48 heures). En général, la fièvre disparaît spontanément et ne nécessite aucun traitement. Les symptômes pseudo-grippaux aigus ne surviennent généralement qu'à la première perfusion de pamidronate disodique. Les tableaux présentent l'incidence des réactions indésirables les plus courantes, pour chacune des indications.

Effets indésirables par système ou appareil :

Évaluation de la fréquence : très fréquentes > 10% ; fréquentes > 1 à 10% ; occasionnelles > 0,001-1%, rares < 0,0001%-0,001%, très rares < 0,0001%, incluant les cas isolés.

Effets sur l'ensemble de l'organisme

Très fréquentes : fièvre et symptômes pseudo-grippaux parfois accompagnés de malaise, de frissons, de fatigue et de bouffées vasomotrices.

Effets locaux

Fréquentes : réactions au point de perfusion : douleur, rougeur, œdème, induration, phlébite, thrombophlébite.

Système musculo-squelettique

Fréquentes : douleur osseuse passagère, arthralgie, myalgie, douleur généralisée.

Occasionnelles : crampes musculaires.

Système gastro-intestinal

Fréquentes : nausées, vomissements, anorexie, douleur abdominale, diarrhée, constipation, gastrite.

Occasionnelles : dyspepsie.

Système nerveux central

Fréquentes : hypocalcémie symptomatique (paresthésie, tétanie), céphalées, insomnie, somnolence.

Occasionnelles : convulsions, agitation, étourdissements, léthargie.

Très rares : confusion, hallucinations visuelles.

Système hématologique

Fréquentes : anémie, thrombocytopénie, lymphocytopénie.

Très rares : leucopénie.

Un cas de leucémie aiguë lymphoblastique a été signalé chez un patient atteint de la maladie osseuse de Paget, mais la relation de cause à effet entre la réaction et le traitement ou la maladie sous-jacente est inconnue.

Système cardiovasculaire

Fréquentes : hypertension.

Occasionnelles : hypotension.

Très rares : insuffisance ventriculaire gauche (dyspnée, œdème pulmonaire), insuffisance cardiaque congestive (œdème) due à une surcharge hydrique.

Système respiratoire

Rares : détresse respiratoire aiguë de l'adulte, pneumonie interstitielle.

Système rénale

Occasionnelles : insuffisance rénale grave.

Rares : glomérulosclérose segmentaire et focale incluant la variante avec collapsus, syndrome néphrotique.

Très rares : hématurie, détérioration d'une néphropathie préexistante.

Système cutané

Fréquentes : éruptions cutanées.

Occasionnelles : prurit.

Système sensorielle

Fréquentes : conjonctivite.

Occasionnelles : uvéite (iritis, iridocyclite).

Très rares : sclérite, épisclérite, xanthopsie.

Infection

Très rares : réactivation de l'herpès et du zona.

Système immunitaire

Occasionnelles : réactions allergiques incluant les réactions anaphylactiques, bronchospasme, dyspnée, œdème de Quincke (angioœdème).

Très rares : choc anaphylactique.

Modifications biochimiques

Très fréquentes : hypocalcémie, hypophosphatémie.

Fréquentes : hypokaliémie, hypomagnésémie, augmentation de la créatinine sérique.

Occasionnelles : résultats anormaux des épreuves de la fonction hépatique, augmentation de l'urée sérique.

Très rares : hyperkaliémie, hypernatrémie.

Il se peut que plusieurs de ces effets indésirables soient liées à la maladie sous-jacente.

Hypercalcémie d'origine tumorale et maladie osseuse de Paget

Réactions indésirables que l'on considère liées au pamidronate disodique et qui se sont manifestées chez $\geq 1\%$ des patients, pour chacune des indications citées :

| Effets indésirables | Hypercalcémie d'origine tumorale | Maladie osseuse de Paget |
|---------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| Nombre de patients | n=910 (%) | n=395 (%) |
| Fièvre | 6,9 | 8,9 |
| Céphalées | 0,0 | 4,8 |
| Hypocalcémie | 3,2 | 0,8 |
| Symptômes pseudo-grippaux | 0,0 | 11,9 |
| Réactions au point de perfusion | 1,7 | 1,8 |
| Malaise | 0,0 | 5,8 |
| Myalgie | 0,0 | 2,0 |
| Nausée | 0,9 | 2,0 |
| Douleur (osseuse) | 0,0 | 8,9 |
| Douleur (indéfinie) | 0,0 | 7,9 |
| Frissons | 0,0 | 2,8 |

On a observé une néphrotoxicité manifestée par une détérioration de la fonction rénale chez les patients traités par les bisphosphonates incluant le pamidronate disodique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Chez de nombreux patients atteints d'hypercalcémie d'origine tumorale, la fonction rénale est déjà compromise avant que soit entrepris le traitement antihypercalcémique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**) et il est donc difficile d'évaluer la responsabilité de chaque bisphosphonate dans les variations de la fonction rénale suivant le traitement. Dans une étude portant sur 404 patients traités par le pamidronate, on a signalé 7 cas de détérioration de la fonction rénale (élévation de plus de 20% de la créatinine sérique par rapport aux valeurs de départ) qu'il n'était pas vraiment possible d'attribuer à une affection rénale préexistante, à une chimiothérapie néphrotoxique antérieure ou à une anomalie du volume intravasculaire. Comme pour les autres bisphosphonates administrés par voie I.V., il est recommandé de surveiller la fonction rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance des patients**).

Métastases osseuses et myélome multiple

Les réactions indésirables les plus fréquemment signalées, peu importe leur lien de cause à effet avec le traitement, apparaissent dans le tableau suivant.

On a signalé des cas de détérioration de la fonction rénale (y compris d'insuffisance rénale) à la suite d'un traitement par le pamidronate disodique. Une surveillance de la fonction rénale est recommandée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance des patients**).

**Réactions indésirables fréquemment signalées dans le cadre de trois études cliniques contrôlées
(peu importe le lien de cause à effet)
Patients présentant des métastases osseuses et myélome multiple**

| Effets indésirables | Pamidronate disodique 90 mg | Placebo |
|--|--|----------------|
| Nombre de patients | n=572 | n=573 |
| | (%) | (%) |
| Réactions générales | | |
| Asthénie | 16,4 | 15,4 |
| Fatigue | 30,4 | 35,5 |
| Fièvre | 35,5 | 30,5 |
| Métastases | 14,0 | 13,6 |
| Appareil digestif | | |
| Anorexie | 20,8 | 18,0 |
| Constipation | 27,6 | 30,9 |
| Diarrhée | 24,3 | 26,2 |
| Dyspepsie | 13,6 | 12,4 |
| Nausée | 48,4 | 46,4 |
| Douleur abdominale | 17,3 | 14,0 |
| Vomissements | 30,9 | 28,1 |
| Systèmes hématopoïétique et lymphatique | | |
| Anémie | 35,1 | 32,6 |
| Granulocytopénie | 16,8 | 17,3 |
| Thrombocytopénie | 11,0 | 13,1 |
| Appareil musculo-squelettique | | |
| Myalgie | 22,6 | 16,9 |
| Douleur osseuse | 59,4 | 69,1 |
| SNC | | |
| Céphalées | 24,0 | 19,7 |
| Insomnie | 18,2 | 17,3 |
| Appareil respiratoire | | |
| Toux | 21,2 | 18,8 |
| Dyspnée | 23,3 | 18,7 |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 19,8 | 20,9 |
| Appareil urogénital | | |
| Infection urinaire | 14,5 | 10,8 |

Effets indésirables du médicament après mise en marché

Un certain nombre de cas d'ostéonécrose (de la mâchoire, principalement) associés au pamidronate disodique ont été rapportés depuis la mise en marché du produit. L'ostéonécrose de la mâchoire comporte de multiples facteurs de risque bien documentés. On ne peut donc déterminer si les manifestations signalées sont liées au pamidronate disodique ou à d'autres bisphosphonates, à l'administration concomitante de médicaments ou à d'autres traitements (p.ex., chimiothérapie, radiothérapie de la tête et de la nuque, corticostéroïde), à la maladie sous-jacente du patient ou encore à d'autres facteurs de risque de comorbidité (p.ex., anémie, infection ou maladie buccale préexistante).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le pamidronate disodique a été administré en association aux produits suivants sans causer de réactions indésirables significatives (voir **MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**): aminoglutéthimide, cisplatine, corticostéroïdes, cyclophosphamide, cytarabine, doxorubicine, étoposide, fluorouracile, diurétiques de l'anse, mégestrol, melphalan, méthotrexate, mitoxantrone, paclitaxel, tamoxifène, vinblastine, vincristine et, chez des patients atteints d'hypercalcémie grave, calcitonine ou mithramycine.

Des précautions particulières sont requises lorsque le pamidronate disodique est administré en concomitance avec d'autres médicaments néphrotoxiques. Chez les patients atteints de myélome multiple, le risque de dysfonction rénale peut être augmenté lorsque le pamidronate disodique est administré en concomitance avec la thalidomide.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

*Les schémas posologiques varient selon qu'il s'agit de traiter une hypercalcémie d'origine tumorale (**HOT**), une métastase osseuse lytique, myélome multiple et la maladie de Paget. Chez les patients souffrant d'une **HOT** et d'un myélome multiple, voir les schémas posologiques recommandés pour une **HOT**.*

Le pamidronate disodique ne doit jamais être administré par injection bolus (voir MISES EN GARDE). Le pamidronate disodique devrait être administré dans une solution intraveineuse compatible sans calcium (p.ex. dans du chlorure de sodium stérile ou dans un soluté aqueux de dextrose 5%). Le pamidronate disodique devrait être administré par perfusion lente.

Pour que les réactions locales soient réduites au minimum, insérer la canule avec précaution dans une grosse veine.

La vitesse de perfusion ne doit jamais dépasser 60 mg/h (1 mg/min) et la concentration de pamidronate disodique dans la solution pour perfusion ne doit jamais dépasser 90 mg/250 ml. La dose de 90 mg doit normalement être diluée dans une solution pour perfusion de 250 ml, et la perfusion doit se faire sur une période de 2 heures. **Il est cependant recommandé, chez les patients atteints de myélome multiple et chez ceux qui sont atteints d'hypercalcémie d'origine tumorale, de ne pas dépasser 90 mg dans 500 ml sur une période de 4 heures (c.-à-d. une vitesse de perfusion de 22,5 mg/h).**

Dilution de la solution pour perfusion I.V.

Le pamidronate disodique pour injection doit être diluée avant l'utilisation avec du dextrose pour injection USP 5% ou du chlorure de sodium pour injection USP 0,9% pour en arriver à des concentrations de 0,06 à 0,36 mg/ml dans les sacs à perfusions en plastique PVC. Les solutions mélangées sont stables pendant 24 heures à 2°- 8°C, à l'abri de la lumière, suivi par 24 heures à la température ambiante exposée à la lumière, pour un total de 48 heures. Jeter toute portion inutilisée.

Comme pour tous les médicaments destinés à l'usage parentéral, la solution doit faire l'objet d'un examen visuel avant l'administration, afin de vérifier qu'elle est limpide et exempte de particules, et qu'il n'y a pas de décoloration, précipitation ni fuite, dans la mesure où le contenant et la solution permettent cette vérification. Jeter toute solution qui est brumeuse, qui contient des particules ou un précipité, qui présente une coloration anormale ou une fuite.

Incompatibilité

Le pamidronate forme des complexes avec des cations divalents. Le pamidronate disodique ne doit pas être mélangé à des solutions pour perfusion contenant du calcium, comme la solution de Ringer.

Insuffisance rénale

Le pamidronate disodique ne doit pas être administré chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (clairance à la créatinine < 30 ml/min) à moins que les bénéfices pour traiter une hypercalcémie d'origine tumorale menaçant le pronostic vital ne l'emportent sur les risques qu'ils entraînent.

Comme pour les autres bisphosphonates, il est recommandé de surveiller la fonction rénale telle que la mesure des taux de créatinine sériques avant la prise de chaque dose de pamidronate disodique. Les patients qui reçoivent le pamidronate disodique pour le traitement des métastases osseuses et qui présentent une détérioration de la fonction rénale doivent interrompre leur traitement avec le pamidronate disodique jusqu'à ce que la fonction rénale retourne à 10% près des valeurs en conditions basales. Cette recommandation se base sur une étude clinique durant laquelle la détérioration rénale a été définie comme suit :

Les patients avec un taux de créatinine normal au départ : une élévation de 0,5 mg/dL

Les patients avec un taux de créatinine anormal au départ : une élévation de 1,0 mg/dL

Une étude pharmacocinétique menée chez des patients atteints de cancer ayant une fonction rénale normale ou insuffisante indique qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose dans le cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 61-90 ml/min) à modérée (clairance de la créatinine 30-60 ml/min). Chez de tels patients, la vitesse de perfusion ne doit pas excéder 90 mg/4h (approximativement 20-22 mg/h).

Déficience hépatique

Une étude pharmacocinétique démontre qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients souffrant d'une insuffisance légère à modérée de la fonction hépatique (voir **Pharmacocinétique – Insuffisance hépatique**).

Schéma posologique dans l'hypercalcémie d'origine tumorale

La dose totale de pamidronate disodique recommandée pour un traitement dépend des taux plasmatiques initiaux de calcium. Les doses doivent être déterminées en fonction de la gravité de l'hypercalcémie pour assurer la normalisation du calcium plasmatique et obtenir une réponse de durée optimale. Il est recommandé de procéder à la réhydratation à l'aide d'une solution saline normale avant d'entreprendre le traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). **Administer une dose de 90 mg dans 500 ml de solution pour perfusion. La vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 22,5 mg/h.**

La dose totale du traitement peut être administrée en perfusion unique ou en infusions multiples réparties sur une période allant de 2 à 4 jours consécutifs. La **dose maximale** de pamidronate disodique par traitement est de 90 mg tant pour le traitement initial que pour les traitements répétés. Aucun rapport n'a été décelé entre des doses plus élevées et l'augmentation de l'efficacité clinique.

Le schéma posologique se fonde sur des valeurs de calcium non corrigées (données cliniques). L'éventail des doses de pamidronate disodique s'applique également aux valeurs de calcium corrigées pour tenir compte des protéines sériques.

| Schéma posologique dans l'hypercalcémie d'origine tumorale | | | | |
|--|--------------|-------------|---|-------------------------------|
| Calcium plasmatique initial | | Dose Totale | Concentration dans la solution pour perfusion | Vitesse maximale de perfusion |
| (mmol/L) | (mg %) | (mg) | (mg/ml) | (mg/h) |
| Jusqu'à 3,0 | Jusqu'à 12,0 | 30 | 30 mg/ 125 ml | 22,5 mg/h |
| 3,0 – 3,5 | 12,0 – 14,0 | 30 ou 60 | 30 mg/ 125 ml 60 mg/ 250 ml | 22,5 mg/h 22,5 mg/h |
| 3,5 – 4,0 | 14,0 – 16,0 | 60 ou 90 | 60 mg/ 250 ml 90 mg/ 500 ml | 22,5 mg/h 22,5 mg/h |
| > 4,0 | > 16,0 | 90 | 90 mg/ 500 ml | 22,5 mg/h |

Les taux sériques de calcium commencent à baisser dans les 24 à 48 heures après l'administration du médicament, la baisse maximale étant atteinte en 3 à 7 jours. Dans le cas de récurrence de l'hypercalcémie ou si les taux plasmatiques de calcium ne diminuent pas dans les 2 jours, on peut répéter le traitement par pamidronate disodique selon le schéma posologique recommandé. Les données cliniques limitées acquises jusqu'ici portent à croire que l'effet

thérapeutique de l'administration répétée de pamidronate disodique serait plus faible chez les patients atteints d'un cancer à un stade avancé.

Schéma posologique dans les métastases osseuses et de myélome multiple

La dose recommandée de pamidronate disodique dans le traitement des métastases osseuses principalement lytiques et du myélome multiple est de 90 mg administrés toutes les 4 semaines en perfusion unique. Dans le cas des patients souffrant de métastases osseuses et qui font l'objet d'une chimiothérapie aux 3 semaines, il est également possible d'administrer le pamidronate disodique à 90 mg aux 3 semaines. La dose de 90 mg doit normalement être diluée dans une solution pour perfusion de 250 ml, et la perfusion doit se faire sur une période de 2 heures. Il est cependant recommandé, chez les patients atteints de myélome multiple, de ne pas dépasser 90 mg dans 500 ml sur une période de 4 heures.

En cas de lésions métastatiques uniques dans l'ossature portante, le traitement de choix est la radiothérapie.

| Schéma posologique dans les métastases osseuses | | |
|--|---------------------------------------|--|
| Diagnostic | Schéma posologique | Concentration dans la solution pour perfusion (mg/ml) |
| Métastases osseuses | 90 mg/2 h toutes les 3* ou 4 semaines | 90 mg/250 ml |
| Myélome multiple | 90 mg/4 h toutes les 4 semaines | 90 mg/500 ml |

* Dans le cadre des patients qui font l'objet d'une chimiothérapie toutes les 3 semaines

Schéma posologique dans la maladie osseuse de Paget

La dose totale de pamidronate disodique recommandée pour une cure est de 180 à 210 mg, celle-ci pouvant être administrée en 6 doses de 30 mg à raison d'une dose par semaine (soit un total de 180 mg) ou en 3 doses de 60 mg à raison d'une dose toutes les 2 semaines, mais le traitement doit être amorcé avec une dose de 30 mg (ce qui donne une dose totale de 210 mg), parce que les symptômes pseudo-grippaux ne surviennent habituellement qu'à la première perfusion. Chaque dose de 30 ou 60 mg doit être diluée respectivement dans au moins 250 ml ou 500 ml de solution saline normale ou de dextrose à 5% dans de l'eau. Il est recommandé de perfuser à une vitesse de 15 mg/h. Ce schéma posologique (dose initiale omise) peut être répété après 6 mois, jusqu'à une rémission de la maladie ou jusqu'à une rechute (voir tableau ci-dessous).

| Schéma posologique dans la maladie osseuse de Paget | | | |
|---|--|--|------------------------------------|
| Dose totale recommandée/traitement : de 180 à 210 mg | | | |
| Traitement | Schéma posologique | Concentration dans la solution pour perfusion (mg/ml) | Vitesse de perfusion (mg/h) |
| Traitement 1 Dose totale : 180 mg | 30 mg 1 fois par semaine pendant 6 semaines | 30 mg dans ≥ 250 -500 ml | 15 mg/h |
| Traitement 2 Dose totale : 210 mg | Perfusions administrées toutes les 2 semaines Dose initiale (1 ^{ère} sem.) = 30 mg ; Doses suivantes (3 ^e , 5 ^e et 7 ^e sem.) = 60 mg | 30/60 mg dans ≥ 250 -500 ml | 15 mg/h |
| Traitement subséquent Dose totale : 180 mg | 60 mg toutes les 2 semaines pour un total de 3 perfusions | 60 mg dans ≥ 500 ml | 15 mg/h |

SURDOSAGE

Les patients qui reçoivent des doses plus élevées que les doses recommandées doivent être suivis de près. L'hypocalcémie significative sur le plan clinique et accompagnée de paresthésie, de tétanie et d'hypotension peut être contrecarrée par une perfusion de gluconate de calcium. On ne s'attend pas à ce que le traitement par le pamidronate disodique entraîne une hypocalcémie aiguë, étant donné que les taux plasmatiques de calcium diminuent progressivement quelques jours après le traitement.

MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le pamidronate disodique appartient à la classe des bisphosphonates (anciennement appelés diphosphonate), médicaments qui inhibent la résorption osseuse. L'activité thérapeutique du pamidronate disodique est attribuable à son action antiostéoclastique puissante sur l'os. Dans des études sur les animaux, le pamidronate disodique administré à des doses thérapeutiques, inhibe la résorption osseuse sans apparemment inhiber la formation et la minéralisation de l'os.

Le facteur prédominant par lequel le pamidronate disodique réduit le renouvellement des cellules osseuses *in vitro* et *in vivo* semble être dû à l'effet local et direct qu'a l'inhibiteur de la résorption osseuse sur les bisphosphonates liés à l'os. Le pamidronate disodique se fixe aux cristaux de phosphate de calcium (hydroxyapatite) et inhibe directement la formation et la dissolution de ce composant minéral osseux *in vitro*. Des études faites *in vitro* démontrent que le pamidronate disodique est un puissant inhibiteur de la résorption ostéoclastique. Le pamidronate disodique inhibe en outre la migration des précurseurs ostéoclastiques dans l'os et leur transformation subséquente en ostéoclastes résorbants à l'état mûr.

Hypercalcémie d'origine tumorale

Dans l'hypercalcémie d'origine tumorale, le pamidronate disodique normalise la calcémie dans les 3 à 7 jours qui suivent le début du traitement, indépendamment de la malignité ou de la présence de métastases décelables. Cet effet est fonction de la calcémie initiale.

Le pamidronate disodique soulage les symptômes liés à l'hypercalcémie, comme l'anorexie, les nausées, les vomissements et la diminution de l'état de conscience.

Les reins jouent un rôle important dans l'homéostasie du calcium. Outre l'ostéolyse squelettique, le dysfonctionnement rénal contribue à la pathogenèse de l'hypercalcémie d'origine tumorale. Au moment du diagnostic, la majorité des patients hypercalcémiques sont très déshydratés. Les concentrations plasmatiques élevées de calcium ont un effet antagoniste sur la concentration rénale de l'hormone antidiurétique, ce qui entraîne une polyurie et une perte hydrique excessive. En outre, la réduction de l'apport hydrique – causée par les nausées, les vomissements, et la diminution de l'état de conscience - vient compromettre encore plus l'état hydrique du malade. De plus, la déshydratation entraîne souvent une chute du taux de filtration glomérulaire (TFG).

Avant d'instituer le traitement par le pamidronate disodique, la réhydratation appropriée des patients s'impose, à l'aide d'une solution saline isotonique (à 0,9%) (voir **PRÉCAUTIONS**). Chez les patients suffisamment hydratés, la normalisation de la calcémie par le pamidronate disodique peut aussi entraîner la normalisation des taux plasmatiques de l'hormone parathyroïdienne, dont la sécrétion est inhibée par l'hypercalcémie.

La durée de la normocalcémie après un traitement par le pamidronate disodique varie d'un patient à l'autre en raison des décès précoces et du caractère hétérogène de la maladie cancéreuse et des traitements anticancéreux administrés. En général, les récurrences ont tendance à être plus fréquentes après l'administration de doses plus faibles. Ainsi, aux doses de 30 mg ou moins, la calcémie tend à augmenter après environ une semaine, alors qu'aux doses plus élevées (doses totales de 45 à 90 mg pour le traitement), la calcémie demeure à un taux normal pendant au moins 2 semaines et même jusqu'à plusieurs mois. Une étude a démontré qu'il existe une nette relation entre le taux de récurrence et la dose de pamidronate disodique : chez les patients recevant une seule perfusion I.V. de 30, de 45, de 60 et de 90 mg de pamidronate disodique, le taux de récurrence était inférieur dans le groupe qui recevait la plus forte dose, 9 mois après le traitement initial. Chez les patients dont la maladie sous-jacente est bien maîtrisée par un traitement anticancéreux, la durée de la réponse tend à être plus longue.

L'expérience clinique acquise sur le pamidronate disodique dans le traitement de la récurrence de l'hypercalcémie d'origine tumorale est limitée. En général, la réponse à un nouveau traitement par le pamidronate disodique est similaire à celle du premier traitement, sauf dans les cas où le cancer a beaucoup évolué. Il semble donc que les doses de pamidronate disodique établies pour le traitement initial de l'hypercalcémie soient également efficaces pour traiter l'hypercalcémie récidivante (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Les mécanismes de base responsables de la réduction possible des effets d'un traitement répété au pamidronate disodique, dans les cas où le cancer a évolué, sont inconnus.

Dans les formes graves d'hypercalcémie, on peut augmenter la dose de pamidronate disodique ou, éventuellement, envisager l'administration d'un traitement concomitant (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Métastases osseuses et myélome multiple

Les métastases osseuses lytiques chez les cancéreux sont provoquées par une augmentation de l'activité ostéoclastique. Les cellules métastatiques sécrètent des facteurs paracrines qui stimulent la résorption du tissu osseux par les ostéoclastiques avoisinants. En inhibant la fonction ostéoclastique, les bisphosphonates interrompent la chaîne d'événements qui mènent à l'ostéolyse d'origine tumorale. Les lésions osseuses lytiques entraînent des complications graves et une morbidité connexe.

Dans les études cliniques portant sur des patients dont les métastases osseuses étaient principalement lytiques ou qui présentaient un myélome multiple, on a constaté que le pamidronate disodique empêchait ou retardait les événements touchant le squelette (c.-à-d. l'hypercalcémie, les fractures pathologiques, la radiothérapie osseuse, la chirurgie orthopédique et la compression médullaire) et soulageait la douleur osseuse. Administré en association à un traitement anticancéreux standard, le pamidronate disodique permettait de retarder la progression des métastases osseuses. En outre, les métastases osseuses ostéolytiques rebelles au traitement cytotoxique et à l'hormonothérapie peuvent présenter des signes radiologiques de stabilisation ou de sclérose.

On a également démontré une diminution significative de la douleur osseuse et, chez certains patients, cela s'est traduit par une réduction de la prise d'analgésiques et une augmentation de la mobilité. Par comparaison aux patients qui recevaient le pamidronate disodique, on a constaté de plus grandes détériorations de l'indice fonctionnel et l'ECOG et de la cote de qualité de la vie Spitzer chez les patients qui recevaient un placebo.

Maladie osseuse de Paget

Les patients atteints de la maladie osseuse de Paget, caractérisée par une augmentation localisée de la formation et de la résorption osseuse et par un remodelage qualitatif de l'os, répondent bien au traitement par le pamidronate. La perfusion répétée du pamidronate disodique n'entraîne pas de diminution de l'efficacité du médicament. En outre, les patients qui ne répondent pas à l'etidronate et à la calcitonine répondent bien aux perfusions de pamidronate. Au cours du suivi à long terme après les études cliniques, on n'a pas observé, après un traitement par le pamidronate, de plus grande incidence de fractures des os par comparaison à celle qui est normalement constatée chez les patients atteints de la maladie de Paget.

La scintigraphie osseuse, la diminution de l'hydroxyproline urinaire et des phosphatases alcalines sériques ainsi que le soulagement des symptômes ont démontré une rémission clinique et biochimique de la maladie de Paget. La scintigraphie osseuse met en évidence le fait que le pamidronate disodique réduit le nombre d'os atteints et le pourcentage de squelette touché par la maladie. Les biopsies osseuses révèlent de manière constante des améliorations histologiques et histomorphométriques, ce qui indique une régression de la maladie. On constate, enfin, un soulagement des symptômes, même lorsque la maladie est à un stade avancé.

Pharmacocinétique

Les concentrations plasmatiques de pamidronate s'élèvent rapidement en début de perfusion et chutent rapidement quand la perfusion prend fin. La demi-vie plasmaticque apparente est d'environ 0,8 heure. L'état d'équilibre apparent est donc atteint lorsque la perfusion dure plus de 2 ou 3 heures. Lors d'une perfusion I.V. de 60 mg en 1 heure, la concentration plasmatique maximale est d'environ 10 nmol/ml, et la clairance plasmatique totale apparente, d'environ 180 ml/min.

Comme le pamidronate a une très grande affinité pour les tissus calcifiés, son élimination totale n'a pas été constatée pendant la durée des études cliniques.

Après une perfusion intraveineuse, environ 20 à 55% de la dose se retrouvent dans l'urine dans les 72 heures sous forme de pamidronate inchangé, la majorité de la dose ayant été excrétée dans les premières 24 heures. Le pamidronate ne semble pas être métabolisé, et une fraction résiduelle de la dose est retenue dans l'organisme (à l'intérieur du délai prescrit dans les études). Le pourcentage de la dose retenue est sans rapport avec la dose (allant de 15 à 180 mg) et la vitesse de perfusion (allant de 1,25 à 60 mg/h).

La rétention est semblable après chaque dose de pamidronate disodique. Par conséquent, l'accumulation du médicament dans l'os n'est pas limitée à la capacité de l'os et est uniquement fonction des doses cumulatives.

L'élimination dans l'urine est biphasique ($t_{1/2\alpha} = 1,6$ h ; $t_{1/2\beta} = 27,2$ h). La clairance rénale apparente est d'environ 54 ml/min et elle a tendance à être en corrélation avec la clairance de la créatinine.

La liaison du pamidronate disodique aux protéines sériques humaines est relativement faible (environ 54%), mais elle augmente à environ 5 mmol quand du calcium à 95% est ajouté de façon exogène au plasma humain.

Insuffisance hépatique

Les paramètres pharmacocinétiques ont été étudiés chez les cancéreux de sexe masculin susceptibles de développer des métastases osseuses lorsque la fonction hépatique est normale (n = 6) ou une insuffisance légère à modérée de la fonction hépatique (n = 9). Chaque patient avait reçu une dose unique de 90 mg de pamidronate disodique perfusé sur une période de 4 heures. Bien qu'on ait remarqué une différence statistiquement significative dans les paramètres pharmacocinétiques entre les patients dont la fonction hépatique était normale et ceux dont la fonction hépatique était insuffisante, cette différence a été considérée comme n'étant pas pertinente du point de vue clinique. Les patients qui présentaient une insuffisance de la fonction hépatique affichaient une moyenne de la surface sous la courbe plus élevée, soit 39,7% et les valeurs C_{\max} étaient de l'ordre de 28,6%. Cela dit, le pamidronate était toujours rapidement éliminé du plasma. Les taux médicamenteux chez les patients n'étaient pas décelables dans les 12 à 36 heures suivant la perfusion. Parce que le pamidronate disodique est administré sur une base mensuelle, l'accumulation médicamenteuse est peu probable. Il est recommandé de ne pas ajuster la posologie du pamidronate disodique chez les patients présentant une insuffisance

légère à modérée de la fonction hépatique (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Les clairances hépatiques et métaboliques de pamidronate disodique ne sont pas significatives. Il semble donc y avoir très peu de risques d'interactions entre le pamidronate disodique et d'autres médicaments sur le plan de métabolisme ou de la liaison protéique.

Insuffisance rénale

Une étude pharmacocinétique menée chez des patients atteints du cancer n'a démontré aucune différence de l'ASC de la concentration plasmatique du pamidronate entre les patients avec une fonction rénale normale et les patients atteints d'une insuffisance rénale moyenne à modérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'ASC du pamidronate disodique était approximativement 3 fois plus élevée que chez les patients avec une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 90 ml/min) (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS D'ENTREPOSAGE

Entreposer entre 15 et 25°C, à l'abri du gel. Ces produits sont destinés à un usage unique seulement. Jeter toutes portions inutilisées.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

VAL-PAMIDRONATE DISODIUM, 90 mg/10 ml :

Chaque ml contient 9,0 mg de pamidronate disodique (contenant 7,58 mg d'acide pamidronique et 2,58 mg d'hydroxyde de sodium), 37,5 mg de mannitol et de l'eau pour préparation injectables pour le volume. De l'hydroxyde de sodium et de l'acide phosphorique sont ajoutés pour ajuster le pH de 6,3 à 6,7. Disponible dans des fioles unidoses de 90 mg/10 ml. Disponible en boîte de 1 fiole.

Cette préparation ne contient **AUCUN** agent de conservation.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

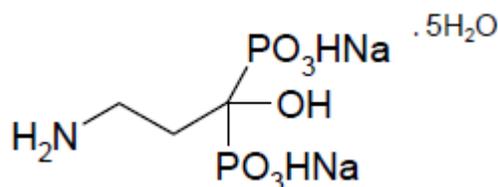
Substance médicamenteuse

Nom propre : Pamidronate disodique

Dénomination chimique : Disodium-3-amino-1-hydroxypropylidène-1,1-bisphosphonate

Formule moléculaire et poids moléculaire : $C_3H_9NO_7P_2Na_2$, M.M. 279,04

Structure moléculaire :



Propriétés physico-chimiques :

Description : Poudre cristalline, incolore

Solubilité : Soluble dans l'eau ou dans l'hydroxyde de sodium 2N, difficilement soluble dans l'acide chlorhydrique 0,1N et dans l'acide acétique 0,1N. Insoluble dans les solvants organiques.

pH : Le pH d'une solution à 1% dans de l'eau est d'environ 8,2.

ESSAIS CLINIQUES

Le puissant effet inhibiteur du pamidronate disodique sur la résorption osseuse a été mis en évidence dans des essais cliniques démontrant la grande efficacité du pamidronate disodique dans le traitement de l'hypercalcémie d'origine tumorale, des métastases osseuses et de la maladie osseuse de Paget.

Hypercalcémie d'origine tumorale: Le pamidronate disodique normalise le calcium plasmatique dans les 3 à 7 jours qui suivent le début du traitement, indépendamment de la malignité ou de la présence de métastases osseuses décelables. Dans des études cliniques contrôlées, jusqu'à 60 mg de pamidronate disodique ont été perfusés à des vitesses pouvant atteindre 15 mg/h, tandis que la perfusion de 90 mg s'est étalée sur 24 heures.

La normalisation de la calcémie était accompagnée d'un retour de la calciurie à la normale, et dans certains cas, d'une baisse de la calciurie à des valeurs inférieures à la normale. Comme il a été signalé que le pamidronate disodique n'augmente pas l'absorption du calcium par le rein et l'intestin, on peut considérer que la baisse du calcium urinaire résulte uniquement de l'inhibition de la résorption osseuse plutôt que d'un effet sur le rein et l'intestin.

La normalisation de la calcémie et l'hypocalcémie transitoire est dépendante de la calcémie initiale et de la dose de pamidronate disodique administrée. Une hypercalcémie grave (calcium plasmatique > 4,0 mmol/L) exige de plus fortes doses de pamidronate disodique qu'une hypercalcémie modérée. Le traitement d'une hypercalcémie modérée par une dose élevée de pamidronate disodique (de 60 à 90 mg) peut toutefois déclencher une hypocalcémie transitoire. Une perfusion unique de 90 mg est indiquée seulement pour les cas d'hypercalcémie grave.

À la suite de la normalisation de la calcémie, plusieurs changements se produisent dans les paramètres biochimiques, ce qui reflète l'activité d'antirésorption qu'exerce le pamidronate disodique. Les taux de l'hormone parathyroïdienne, dont la sécrétion est habituellement freinée dans l'hypercalcémie d'origine tumorale, se rétablissent de façon caractéristique après un traitement par le pamidronate disodique. Ce phénomène est considéré comme étant la réponse physiologique à la baisse de calcémie. On n'a pas observé que le freinage antérieur des taux de l'hormone parathyroïdienne avait donné lieu à une augmentation au-dessus des valeurs normales.

Les rapports calciurie:créatinine et hydroxyprolinurie:créatinine urinaires baissent et reviennent habituellement à des valeurs normales, ou sous ces dernières, après un traitement par le pamidronate disodique. Ces changements se produisent durant la première semaine après le traitement, tout comme la baisse des taux sériques de calcium, et ils concordent avec l'action pharmacologique d'antirésorption du pamidronate disodique.

La diminution de l'élimination urinaire de phosphate, en dépit d'une augmentation du taux de filtration glomérulaire (TFG) à la suite de l'administration de pamidronate disodique, évoque la possibilité d'un bilan phosphore positif. Il est possible que cet effet soit lié à l'augmentation de la fixation du phosphate par l'os, étant donné que la baisse de l'élimination du phosphate survient après des réductions des taux plasmatiques de calcium et de phosphate, ainsi que de l'hydroxyprolinurie. Les taux de phosphate sont habituellement revenus à la normale en 7 à 10 jours. Le rapport phosphate plasmatique:seuil de phosphate rénal ($TmPO_4/TFG$) est également

abaissé par l'administration de pamidronate disodique, ce qui reflète probablement une augmentation de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne secondaire à la chute brutale des taux plasmatiques de calcium.

Le pamidronate disodique n'a pas d'effet constant sur les taux plasmatiques de magnésium, ce qui confirme le fait que le pamidronate disodique n'exerce pas d'effet sur le métabolisme du magnésium.

Métastases osseuses et myélome multiple: Trois études de grande envergure de phase III, l'une portant sur le myélome multiple et les deux autres, sur le cancer du sein (l'une de ces études comparant le traitement à une chimiothérapie standard et l'autre, à une hormonothérapie) ont permis de constater que 90 mg de pamidronate disodique perfusés toutes les 3 ou 4 semaines diminuaient significativement le taux de morbidité squelettique (nombre d'événements touchant le squelette/année chez tous les groupes de patients). Ces derniers ont été définis comme les épisodes de fractures pathologiques, de radiothérapies osseuses, de chirurgies osseuses et de compressions médullaires. La radiothérapie osseuse a également été significativement moins fréquente dans tous les groupes de patients qui recevaient le pamidronate disodique. La proportion des sujets qui ont présenté des événements touchant le squelette a été significativement plus basse et le délai avant l'occurrence du premier événement était plus long chez les patients souffrant d'un myélome multiple ou d'un cancer du sein qui bénéficiaient d'un traitement par le pamidronate disodique et d'une chimiothérapie. On a constaté la même tendance chez les patientes qui souffraient d'un cancer du sein et qui recevaient une hormonothérapie. Un nombre moins élevé de patients atteints d'un myélome multiple qui recevaient le pamidronate disodique ont présenté des fractures pathologiques des vertèbres.

Myélome multiple : Dans le cadre d'un essai à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlé par placebo, 392 patients souffrant d'un myélome multiple à un stade avancé ont été répartis au hasard pour recevoir le pamidronate disodique ou un placebo, en plus de leur traitement sous-jacent contre le myélome, dans le but de déterminer l'effet du pamidronate disodique sur l'occurrence d'événements touchant le squelette. Ces derniers ont été définis comme des épisodes de fractures pathologiques, de radiothérapies osseuses, de chirurgies osseuses et de compressions médullaires. Les patients ont reçu 90 mg de pamidronate disodique ou un placebo, tous les deux administrés en perfusion intraveineuse mensuelle d'une durée de 4 heures, durant 9 mois. On a pu procéder à une évaluation de l'efficacité chez 377 des 392 patients (196 sous pamidronate disodique, 181 sous placebo). La proportion de patients ayant présenté un événement touchant le squelette a été significativement moindre dans le groupe sous pamidronate disodique (24% vs 41%, $p < 0,001$), et le taux moyen de morbidité squelettique (nombre d'événements touchant le squelette/année) a été significativement moins élevé chez les patients ayant pris le pamidronate disodique que chez ceux ayant reçu le placebo (moyenne : 1,1 vs 2,1, $p < 0,02$). Le délai avant l'occurrence du premier événement touchant le squelette, de la première fracture pathologique et de la radiothérapie osseuse a été significativement plus long dans le groupe sous pamidronate disodique ($p = 0,001$, $0,006$, $0,046$, respectivement). De plus, le nombre de patients ayant souffert d'une fracture pathologique (17% vs 30%, $p = 0,004$) ou ayant nécessité une radiothérapie osseuse (14% vs 22%, $p = 0,049$) a été moindre dans le groupe traité par le pamidronate disodique.

En outre, on a constaté à la dernière évaluation une diminution des scores de la douleur par

rapport aux valeurs en conditions basales chez les patients traités par le pamidronate disodique qui présentaient de la douleur au départ ($p = 0,026$), mais pas chez les sujets du groupe placebo. Au moment de la dernière évaluation, une détérioration par rapport aux valeurs en conditions basales a été observée dans le groupe placebo en ce qui a trait aux scores du questionnaire de Spitzer sur la qualité de vie ($p < 0,001$) et de l'indice fonctionnel ECOG ($p < 0,011$), alors qu'aucune détérioration significative par rapport aux valeurs de départ n'a été observée à l'égard de ces paramètres chez les patients traités au moyen du pamidronate disodique.

Au terme de 21 mois, la proportion de patients présentant un événement touchant le squelette est demeuré significativement moindre dans le groupe sous pamidronate disodique par rapport au groupe placebo ($p = 0,015$). De plus, le taux moyen de morbidité squelettique (nombre d'événements touchant le squelette/année) était de 1,3 pour le groupe sous pamidronate disodique par rapport à 2,2 pour le groupe placebo ($p = 0,008$), et le délai avant l'occurrence du premier événement touchant le squelette était significativement plus long au sein du groupe sous pamidronate disodique par comparaison au groupe placebo ($p = 0,016$). Par ailleurs, un nombre moindre de patients traités par le pamidronate disodique ont souffert de fractures pathologiques des vertèbres (16% vs 27%, $p = 0,005$). La survie de l'ensemble des patients n'a pas varié entre les groupes de traitement.

Métastases osseuses: Lors de deux essais cliniques à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlés par placebo, on a comparé l'innocuité et l'efficacité de 90 mg de pamidronate disodique administré en perfusion de deux heures toutes les trois ou quatre semaines durant 24 mois à un placebo, dans la prévention des événements touchant le squelette chez des patientes atteintes d'un cancer du sein et présentant au moins deux métastases osseuses lytiques, dont une atteignant au moins 1 cm de diamètre. Dans le cadre du premier essai, les patientes recevaient de l'hormonothérapie et dans le deuxième, une chimiothérapie au moment de leur admission à l'étude.

Patientes souffrant d'un cancer du sein soumises à l'hormonothérapie : 372 patientes recevant une hormonothérapie ont été réparties au hasard pour recevoir 90 mg de pamidronate disodique (182) ou un placebo (190), administrés tous les deux sous forme de perfusion de deux heures, toutes les trois ou quatre semaines durant 24 mois. La proportion de patientes ayant présenté un événement touchant le squelette a été moindre dans le groupe sous pamidronate disodique que dans le groupe placebo tout au long de l'étude (3^e, 6^e, 9^e, 12^e, 15^e, 18^e, 21^e et 24^e mois). Au terme des 24 cycles mensuels de l'étude, la proportion de patientes affichant un événement touchant le squelette (en plus d'une hypercalcémie) était significativement moindre dans le groupe sous pamidronate disodique que dans le groupe placebo (56% vs 67%, $p=0,027$) et le taux de morbidité squelettique (nombre d'événements touchant le squelette/année) était significativement moins élevé chez les patientes administrées au pamidronate disodique par rapport au group placebo (moyenne: 2,4 vs 3,8, $p = 0,008$). Par ailleurs, le délai médian avant l'occurrence du premier événement touchant le squelette (en plus d'une hypercalcémie) et la radiothérapie osseuse était significativement plus long au sein du groupe sous pamidronate disodique par comparaison au groupe placebo ($p = 0,049$ et $0,016$, respectivement).

La réponse partielle des lésions osseuses, évaluée au moyen de la radiographie, s'est chiffrée à 30% dans le groupe sous pamidronate disodique et à 24% dans le groupe placebo ($p = 0,202$). En outre, les scores attribués à la douleur et aux analgésiques ont affiché une augmentation

significativement moindre ($p = 0,007$ et $p < 0,001$, respectivement) par rapport aux valeurs en conditions basales dans le groupe sous pamidronate disodique que dans le groupe placebo au moment de la dernière évaluation.

Patientes souffrant d'un cancer du sein soumises à la chimiothérapie : 382 patientes recevant une chimiothérapie ont été réparties au hasard pour recevoir 90 mg de pamidronate disodique ($n = 185$) ou un placebo ($n = 197$), administrés tous les deux sous forme de perfusion de deux heures, toutes les trois ou quatre semaines durant 24 mois. La proportion de patientes ayant présenté un événement touchant le squelette a été moindre dans le groupe sous pamidronate disodique que dans le groupe placebo au 15^e, 18^e, 21^e et 24^e mois. Au terme des 24 cycles mensuels de l'étude, la proportion de patientes affichant un événement touchant le squelette (en plus d'une hypercalcémie) était significativement moindre dans le groupe pamidronate disodique que dans le groupe placebo (50% vs 70%, $p < 0,001$) et le taux moyen de morbidité squelettique (nombre d'événements touchant le squelette/année) était significativement moins élevé dans le groupe sous pamidronate disodique que dans le groupe placebo (moyenne 2,6 vs 4,3, $p < 0,001$). Par ailleurs, le délai avant l'occurrence du premier événement touchant le squelette, la première fracture pathologique, la première fracture pathologique non vertébrale et la radiothérapie osseuse a été significativement plus court dans le cas du placebo par comparaison au pamidronate disodique ($p < 0,001$, 0,009, 0,001 et 0,001, respectivement).

La réponse complète et partielle des lésions osseuses, évaluée au moyen de la radiographie, a été significativement plus élevée dans le groupe de patientes souffrant d'un cancer du sein et soumises à une chimiothérapie ayant reçu le pamidronate disodique par rapport au groupe placebo (34% vs 19%, $p = 0,002$). En outre, les scores attribués à la douleur et aux analgésiques ont affiché une augmentation significativement moindre ($p = 0,050$ et $p = 0,009$, respectivement) par rapport aux valeurs initiales dans le groupe sous pamidronate disodique que dans le groupe placebo au moment de la dernière évaluation. Dans les deux groupes de traitement, l'indice fonctionnel ECOG s'était détérioré au moment de l'évaluation par rapport aux valeurs de départ, mais cette détérioration était significativement plus marquée ($p = 0,002$) dans le groupe placebo que dans le groupe sous pamidronate disodique.

Maladie osseuse de Paget : Une relation dose-effet a clairement été démontrée dans une étude clinique à répartition aléatoire à double insu, dans laquelle les patients ont reçu du pamidronate disodique en dose unique ($n = 64$). La perfusion de 15 mg de pamidronate disodique en dose unique n'a produit aucun effet, la plus grande efficacité a été atteinte avec une dose de 90 mg. On a constaté une chute de 50% des phosphatases alcalines et du rapport hydroxyproline:créatinine par rapport aux valeurs en conditions basales chez > 20% des patients, aux doses de 45 et de 90 mg de pamidronate disodique ($p < 0,05$).

Dans une étude sur la perfusion de doses multiples, le pamidronate disodique a été administré en perfusion I.V. à raison de 15 mg/2h/jour, pendant 5 jours consécutifs ($n = 12$). La valeur des phosphatases alcalines s'est normalisée chez 4 patients. Cependant, 5 patients ont nécessité un second traitement dans l'espace de 6 mois et 6 patients, après 6 mois.

Dans une étude clinique ouverte, on a réparti les patients d'après la valeur en conditions basales des phosphatases alcalines. Ceux dont les phosphatases alcalines étaient < 500 UI/L (groupe A, $n = 65$) ou > 500 UI/L (groupe B, $n = 11$) ont reçu respectivement une perfusion de 180 à 195

mg ou de 360 à 375 mg de pamidronate disodique à raison de 30 mg par semaine. Dans le groupe A, la valeur des phosphatases alcalines s'est normalisée chez 80% des patients, tandis que le rapport hydroxyproline:créatinine s'est normalisé chez 88% des patients. En outre, la scintigraphie osseuse a mis en évidence une nette amélioration. La durée de rémission était de 543 et 388 jours, respectivement. Dans le groupe B, les phosphatases alcalines et le rapport hydroxyproline:créatinine ont baissé de 80 et de 73%, respectivement. Ces patients étaient gravement malades, et seulement 25% d'entre eux ont présenté une rémission, d'après le rapport hydroxyproline:créatinine, avec une durée médiane de rémission relativement courte (52 jours). Dans les deux groupes, plus de 50% des patients ont présenté des améliorations cliniques subjectives.

Dans une étude clinique ouverte du même genre, mais de plus grande envergure, les patients avaient également été répartis selon la valeur initiale des phosphatases alcalines, mais les doses de pamidronate disodique étaient différentes : le groupe A (n = 159) dans lequel les patients avaient une valeur des phosphatases alcalines < 500 UI/L recevaient 210 mg, et le groupe B (n = 52), ayant une valeur des phosphatases alcalines > 500 UI/L recevaient 390 mg. Le pamidronate disodique était administré en perfusion à raison de 30 mg au départ, puis de 60 mg toutes les 2 semaines. Dans le groupe A, les taux de phosphatases alcalines se sont normalisés chez 81% des patients et le rapport hydroxyproline:créatinine est revenu à la normale chez 93% des patients. En outre, on a constaté une nette amélioration à la scintigraphie osseuse (index scintigraphique, pourcentage du squelette atteint et nombre d'os atteints). La durée médiane de la rémission a été respectivement de 780 et de 494 jours. Dans le groupe B, les résultats étaient semblables à ceux qui avaient été obtenus dans l'étude antérieure. L'évaluation des symptômes a révélé une amélioration chez 50% à 60% des patients.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

L'administration sous-cutanée de pamidronate disodique à des rats a réduit l'excrétion urinaire d'hydroxyproline en l'espace de 2 à 8 jours, d'une valeur de départ de 0,16 $\mu\text{mol/kg/jour}$ jusqu'à un maximum de 16 $\mu\text{mol/kg/jour}$. À des doses plus élevées (> 40 $\mu\text{mol/kg/jour}$), le pamidronate disodique a inhibé la minéralisation osseuse, telle que mesurée par le rapport molaire de calcium et d'hydroxyproline dans l'os métaphysaire. À des doses moins élevées, le pamidronate disodique a réduit l'activité osseuse des phosphatases alcalines, la synthèse de l'hydroxyproline et la teneur en calcium de l'os. Ces modifications des paramètres d'apposition osseuse ont nécessité au moins 23 jours d'exposition avant d'aboutir à un effet maximal, comparativement à 8 jours pour obtenir un effet sur la résorption osseuse. Le pamidronate disodique inhibe donc la résorption osseuse chez le rat à des doses plusieurs fois inférieures à celles qui affectent la croissance et la minéralisation osseuse.

Le pamidronate disodique administré à faibles doses a fait augmenter tant l'élasticité que la solidité des os chez le rat, tandis que des doses élevées (> 14 $\mu\text{mol/kg/jour}$ par voie intrapéritonéale) ont produit l'effet inverse, ces dernières étant nettement supérieures aux doses nécessaires pour supprimer complètement la mobilisation du calcium osseux chez le rat.

Chez le chien, le traitement intermittent à long terme par le pamidronate disodique a permis de conserver l'intégrité des structures osseuses vertébrales et corticale. L'administration intermittente de pamidronate disodique par voie orale, pendant 12 semaines, n'a pas modifié les propriétés mécaniques de l'os cortical du fémur, mais on a constaté une augmentation significative de la rigidité à la compression et de la résistance à la torsion dans l'os trabéculaire.

Chez la souris, l'administration sous-cutanée de 16 $\mu\text{mol/kg}$ (4,5 mg/kg) de pamidronate disodique pendant 7 jours a fait augmenter la largeur de la zone cartilagineuse de croissance du tibia, mais n'a eu aucun effet sur la croissance longitudinale.

L'administration intermittente de pamidronate disodique chez les animaux a également permis d'inhiber la résorption osseuse. Chez le porcelet âgé de 10 semaines, l'administration de 1,6 $\mu\text{g/kg/jour}$ de pamidronate disodique pendant 5 jours sur 21 jours a entraîné une inhibition significative de la résorption osseuse qui était équivalente à celle qui est obtenue par le schéma posologique continu de 60 jours. Chez la souris, l'administration du produit une fois par semaine pendant 1 an a fait augmenter l'épaisseur de la paroi des diaphyses et le nombre de travées osseuses persistantes. Cet effet a été principalement obtenu par la suppression de la résorption de l'endoste qui se produit pendant la phase de catabolisme chez la souris C57BL/Silberberg âgée de plus de 4 mois. On a remarqué que les os des souris traitées avaient une teneur plus élevée en calcium (dans le fémur) et un poids plus élevé en cendres ainsi qu'une plus grande résistance aux fractures de stress par comparaison aux animaux non traités.

En raison de la régulation hormonale, le pamidronate disodique ne modifie pas de façon significative le calcium sérique chez les animaux en bonne santé. Cependant, dans diverses conditions expérimentales, les changements dans les valeurs du calcium sérique correspondent aux effets du pamidronate disodique sur le métabolisme osseux. Chez des rats ayant subi une thyroïdoparathyroïdectomie, la mobilisation de calcium de l'os, stimulé par la 1,25 (OH)₂ vitamine D₃, a été inhibée par le pamidronate disodique à des doses quotidiennes de 0,02 à 0,6 mg/kg par voie S.C. De même, le pamidronate disodique a réduit l'hypercalcémie d'origine tumorale chez des rats porteurs de tumeurs carcinosarcome de Walker 256. Les souris porteuses de myélomes 5T2 ont eu moins de lésions squelettiques lorsqu'elles ont été traitées par le pamidronate disodique, bien que le myélome en soi n'ait pas été modifié par l'administration de pamidronate disodique.

Vingt-quatre heures après l'administration intraveineuse unique de 10 mg/kg à des rats en croissance, on retrouve environ 50% de la dose dans l'os, 0,1% dans le sang, 1,1% dans la rate et 30% dans le foie. Une quantité de pamidronate disodique est également entreposée dans le cartilage trachéal des rats. Le pourcentage de fixation par le foie augmente avec la dose, allant de 3,0% pour une dose de 0,01 mg/kg à 30% pour une dose de 10 mg/kg. La quantité accumulée par le foie à la dose de 10 mg/kg diminue graduellement pendant les 2 semaines qui suivent l'administration, la substance étant redistribuée et se fixant aux tissus osseux, ou éliminée par les reins dans l'espace de 24 à 48 heures.

Le pamidronate disodique n'est pas significativement métabolisé chez le rat : après l'administration I.V. de 10 mg/kg, environ 20% de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine en 24 heures. Moins de 0,1% de la dose administrée se retrouve dans la bile. La demi-vie biologique du pamidronate disodique chez le rat a été évaluée à environ 300 jours.

On a aussi observé une fixation préférentielle et prolongée de pamidronate disodique marqué au ^{14}C dans l'os chez des chiens qui avaient reçu une seule dose intraveineuse. La radioactivité est décelable dans le sang pendant une période maximale de 72 heures seulement.

Pharmacologie humaine

Le pamidronate disodique est un bisphosphonate de seconde génération. Les bisphosphonates sont des analogues chimiques du pyrophosphate et des inhibiteurs spécifiques de la résorption osseuse. Les composés de la première génération tels que l'acide hydroxy-1-éthylidène bisphosphonique-1,1 (EHDP ou étidronate disodique) inhibent non seulement la résorption osseuse mais peut-être aussi la minéralisation osseuse. Le pamidronate disodique, un bisphosphonate de deuxième génération, inhibe la résorption osseuse à des doses qui ne semblent pas influencer sur la minéralisation du tissu ostéoïde nouvellement formé. Ce composé constitue donc un traitement rationnel de la résorption osseuse de nature pathologique. Le mode d'action principal semble être un effet local et direct : les bisphosphonates forment un complexe serré avec les cristaux d'hydroxyapatite du tissu osseux et en inhibent la formation et la dissolution.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Dans les études de toxicité aiguë, le pamidronate disodique était mieux toléré quand il était administré en perfusion I.V. ou I.P. à court terme, que lorsqu'il était administré en bolus IV, sans doute en raison des concentrations plasmatiques plus faibles. Chez la souris, les valeurs de la DL_{50} administrée en bolus I.V. et I.P. du pamidronate disodique étaient respectivement de 20,3 mg/kg et de 40 mg/kg; chez le rat, de 80 mg/kg et de 65 mg/kg, et chez le lapin, de 18,5 mg/kg et de 190 mg/kg. Chez le chien, la DL_{50} était supérieure à 10 mg/kg quand la dose était administrée en bolus I.V., et supérieure à 40 mg/kg quand elle était administrée en perfusion I.V.

Toxicité subaiguë et chronique

Le pamidronate disodique a été administré à des souris, à des rats, à des lapins et à des chiens pendant une période ≤ 3 mois, en perfusion I.V. intermittente ou en bolus I.V. Des études chez l'animal portant sur l'administration de doses multiples ont démontré que l'administration intermittente de pamidronate disodique en perfusion I.V. était mieux tolérée que l'administration d'un bolus intraveineux. Toutes les espèces animales, sauf la souris, ont manifesté une néphropathie liée à la dose et à la posologie. Ces études ont établi une forte corrélation entre les réactions indésirables du pamidronate disodique et les concentrations plasmatiques maximales du produit. C'est pourquoi il est préférable d'administrer le produit de façon intermittente, par perfusion lente, et d'éviter l'administration I.V. quotidienne, surtout en bolus.

Chez le rat et le chien auxquels on a administré 2, 6 ou 20 mg/kg en perfusion I.V. à raison de 1 heure/semaine pendant 3 mois, le taux auquel le médicament n'avait pas d'effet toxique était de 2 mg/kg chez les deux espèces animales. On a constaté, à toutes les doses chez le chien, mais seulement à la dose la plus élevée chez le rat, des effets pharmacologiques non réversibles liés à la dose : accroissement de la formation d'os spongieux primaire et élargissement des métaphyses, augmentation de la calcification et altération du remodelage osseux, sans altération de la minéralisation. Les autres effets observés comprenaient une réduction des phosphatases

alcalines et du phosphate sérique. Le principal organe touché par les effets toxiques était le rein, mais on a également observé une inflammation et une dégénérescence de l'estomac et des poumons et, dans une moindre mesure, de la rate, du foie et du cœur, quand des doses I.V. élevées étaient administrées, surtout en bolus.

Carcinogénèse et mutagenèse

Le potentiel mutagène du pamidronate disodique a été évalué selon trois méthodes *in vitro* (test Ames, test de mutation ponctuelle et test cytogénétique) et *in vivo* (test d'anomalie du noyau, test des chromatides-sœurs et test du micronoyau). Les essais *in vivo* n'ont mis en évidence aucun signe de potentiel mutagène. Les essais *in vitro* étaient également négatifs, mais on a constaté une légère augmentation du nombre d'aberrations chromosomiques dans les cellules ovariennes de hamsters chinois à la dose la plus élevée (2 500 µg/ml) seulement.

Le pouvoir carcinogène a été évalué chez la souris et le rat auxquels on a administré du pamidronate disodique à raison de ≤ 40 mg/kg/jour et de ≤ 75 mg/kg/jour, respectivement, par gavage, pendant 2 ans. Ces études étaient une reprise des études qui avaient été faites durant les années 1970 et au cours desquelles on avait ajouté $\leq 1\ 000$ mg/kg de pamidronate disodique à la nourriture. D'après les résultats de cette étude, le pamidronate disodique ne semble pas avoir de pouvoir carcinogène.

Le seul résultat inattendu émanant de cette reprise des études sur le potentiel carcinogène a été une hydrocéphalie qui a été décelée dans l'étude chez la souris. Cette manifestation, produite à toutes les doses du médicament, était probablement entraînée par des changements dans les os du crâne ; ces changements étant le résultat de l'activité pharmacologique du médicament chez les jeunes animaux en pleine croissance. On ne pense cependant pas que cette complication soit importante chez les patients adultes, puisque, dans leur cas, la formation osseuse est terminée.

Chez la souris recevant ≤ 40 mg/kg/jour de pamidronate disodique, on a constaté une réduction liée à la dose de l'incidence des néoplasmes, ce qui a été attribué à une diminution de la consommation alimentaire due au pamidronate disodique. On a constaté que les souris alimentées de façon plus stricte développaient moins de tumeurs que celles qui étaient nourries à volonté. Dans cette étude, l'incidence de tumeurs dans le foie était réduite par rapport aux animaux témoins. Chez les souris femelles recevant 879 mg/kg/jour de pamidronate disodique dans leur nourriture, on a constaté une augmentation de l'incidence d'hépatomes bénins par rapport aux animaux témoins.

Dans les deux études sur le pouvoir carcinogène chez le rat, l'incidence des lésions néoplasiques se trouvait dans les limites des résultats obtenus antérieurement avec d'autres témoins semblables, sauf dans le cas d'une légère augmentation de léiomyomes de l'intestin que l'on a observé chez les femelles, dans une étude seulement. Ces léiomyomes se retrouvent spontanément chez 0,44% des rats Wistar (entre 0 et 2%) utilisés comme témoins dans les études sur le potentiel carcinogène. L'incidence moyenne de ces tumeurs chez les rates Wistar dont le régime alimentaire contenait 1 000 mg/kg/jour était de 1,2% (entre 0 et 3,7%). Étant donné que l'on n'a remarqué aucun léiomyome de l'intestin chez les rates faisant partie de l'autre étude, il est peu probable que ces tumeurs bénignes et non mortelles revêtent une importance biologique ou clinique.

RÉFÉRENCES

1. BERENSON JR, LICHTENSTEIN A, PORTER L, DIMOPOULOS M, BORDONI R *et al.* Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *NEJM* 1996; 334: 488-493
2. BODY JJ, MAGRITTE A, SERA J, SCULIER JP, and BORKOWSKI A. Aminohydroxypropylidene bisphosphonate (APD) treatment for tumor-associated hypercalcemia: A randomized comparison between a 3-day treatment and single 24-hour infusions. *J Bone Miner Res* 1989; 4 (6): 923-928
3. BODY JJ, BORKOWSKI A, CLEEREN A, and BIJVOET OLM. Treatment of malignancy-associated hypercalcemia with intravenous aminohydroxypropylidene disphosphonate. *J Clin Oncol* 1986; 4 (8): 1177-1183
4. BODY JJ, POT M, BORKOWSKI A, SCULIER JP, and KLASTERSKY J. Dose/response study of aminohydroxypropylidene bisphosphonate in tumor-associated hypercalcemia. *Am J Med* 1987; 82: 957-963
5. BOONEKAMP PM, VAN DER WEE-PALS LJA, VAN WIJK-VAN LENNEP MML, THESING CW, and BIJVOET OLM. Two modes of action of bisphosphonates on osteoclastic resorption of mineralized matrix. *Bone Miner* 1986; 1: 27-39
6. CAL JC, and DALEY-YATES PT. Disposition and nephrotoxicity of 3-amino-1-hydroxypropylidene-1,1-bisphosphonate (APD) in rats and mice. *Toxicology* 1990; 65: 179-197
7. COLEMAN RE, and PUROHIT OP. Osteoclast inhibition for the treatment of bone metastases. *Cancer Treatment Reviews* 1993; 19: 79-103
8. COLEMAN RE, and RUBENS RD. 3-(amino-1,1-hydroxypropylidene) bisphosphonate (APD) for hypercalcemia of breast cancer. *Br J Cancer* 1987; 56: 465-469
9. COLEMAN RE, WOLL PJ, SCRIVENER W, RUBENS RD. Treatment of bone metastases from breast cancer with (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate (APD). *Br J Cancer* 1988; 58: 621-625
10. DALEY-YATES PT, DODWELL DJ, PONGCHAIDECHA M, COLEMAN RE and HOWELL A. The clearance and bioavailability of pamidronate in patients with breast cancer and bone metastases. *Calcif Tissue Int* 1991; 49: 433-435
11. FITTON A, and McTAVISH D. Pamidronate. A review of its pharmaceutical properties and therapeutic efficacy in resorptive bone disease. *Drugs* 1991; 41: 289-318
12. FLANAGAN AM, and CHAMBERS TJ. Inhibition of bone resorption by bisphosphonate; interactions between bisphosphonates, osteoclasts, and bone. *Calcif Tissue Int* 1991; 49: 407-415

13. FOLAY-NOLAN D, DALY MJ, WILLIAMS D, WASTI A, and MARTIN M. Pamidronate associated hallucinations. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 927-928
14. GRAEPEL P, BENTLEY P, FRITZ H, MIYAMOTO M, and SLATER SR. Reproduction toxicity studies with pamidronate. *Arzneim Forsch / Drug Res* 1992; 42: 654-667
15. HARINCK HIJ, BIJVOET OLM, PLANTINGH AST, BODY JJ, ELTE JWF, SLEEBOOM HP, WILDIERS J, and NEIJT JP. Role of bone and kidney in tumor-induced hypercalcemia and its treatment with bisphosphonate and sodium chloride. *Am J Med* 1987; 82: 1133-1142
16. HARINCK HIJ, PAPAPOULOS SE, BLANKSMA HJ, MOOLENAAR AJ, VERMEIJ P, and BIJVOET OLM. Paget's disease of bone: early and late responses to three different modes of treatment with aminohydroxypropylidene bisphosphonate (APD). *Br Med J* 1987; 295: 1301-1305
17. HOSKING DJ, COWLEY A, and BUCKNALL CA. Rehydration in the treatment of severe hypercalcemia. *Q J Med* 1981; 200: 473-481
18. HUGUES DE, MIAN M, GUILLARD-CUMMING DF, and RUSSELL RGG. The cellular mechanism of action of bisphosphonates. *Drugs Exptl Clin Res* 1991; 17: 109-114
19. KELLIHAN MJ, and MANGINO PD. Pamidronate. *Ann of Pharmacother* 1992; 26: 1262-1269
20. LEYVRAZ S, HESS U, FLESCH G, BAUER J, SAUFFE S, FORD JM, and BURCKHARDT P. Pharmacokinetics of pamidronate in patients with bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 788-792.
21. LOWIK CWGM, VAN DER PLUIJM G, VAN DER WEE-PALS LJA, BLOYS VAN TRESLONG-DE GROOT H, and BIJVOET OLM. Migration and phenotypic transformation of osteoclast precursors into mature osteoclasts: The effect of bisphosphonate. *J Bone Miner Res* 1988; 3 (2): 185-192
22. MASUD T, and FRANCIS RM. Adverse effects of drugs for bone disease. *Adv Drug React Bull* 1992; (155): 583-586
23. MORTON AR, CANTRILL JA, CRAIG AE, HOWELL A, DAVIES M, and ANDERSON DC. Single dose *versus* daily intravenous aminohydroxypropylidene bisphosphonate (APD) for the hypercalcemia of malignancy. *Br Med J* 1988; 296: 811-814

24. MORTON AR, CANTRILL JA, PILLAI GV, McMAHON A, ANDERSON DC, and HOWELL A. Sclerosis of lytic bone metastases after disodium aminohydroxypropylidene bisphosphonate (APD) in patients with breast carcinoma. *Br Med J* 1988; 297: 772-773
25. PUROHIT OP, ANTHONY C, RADSTONE CR, OWEN J and COLEMAN RE. High-dose intravenous pamidronate for metastatic bone pain. *Br J Cancer* 1994; 70: 554-558
26. RALSTON SH, GALLAGHER SJ, PATEL U, DRYBURGH FJ, FRASER WD, COWAN RA, and BOYLE IT. Comparison of three intravenous bisphosphonates in cancer-associated hypercalcemia. *Lancet* 1989; II (8673): 1180-1182
27. RALSTON SH, GALLAGHER SJ, PATEL U, CAMPBELL J, and BOYLE IT. Cancer-associated hypercalcemia: Morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med* 1990; 112 (7): 499-504
28. RITCH PS. Treatment of cancer-related hypercalcemia. *Semin Oncol* 1990; 17 (2 Suppl 5): 26-33
29. SATO M, GRASSER W, ENDO N, AKINS R, SIMMONS H, THOMPSON DD, GOLUB E, and RODAN GA. Bisphosphonate action; Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest* 1991; 88: 2095-2105
30. SAWYER N, NEWSTEAD C, DRUMMOND A, NEWLAND A, and CUNNINGHAM J. One-shot high-dose pamidronate disodium (APD): effective, simple treatment for hypercalcemia in haematological malignancy. *Clin Lab Haematol* 1989; 11: 179-184
31. SERIS ES. Perspectives: a practical guide to the use of pamidronate in the treatment of Paget's disease. *J Bone Mineral Res* 1994; 9 (3): 303-304
32. SHINODA H, ADAMEK G, FELIX R, FLEISCH H, SCHENK R, and HAGAN P. Structure-activity relationships of various bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 1983; 35: 87-99.
33. SILVERMAN P, and DISTELHORST CW. Metabolic emergencies in clinical oncology. *Semin Oncol* 1989; 16 (6): 504-515
34. THIEBAUD D, JAEGER PH, JACQUET AF, and BURCKHARDT P. Dose response in the treatment of malignant hypercalcemia by a single infusion of the bisphosphonate (AHP_rBP) APD). *J Clin Oncol* 1988; 6 (5): 762-768
35. THURLIMAN B, MORANT R, JUNGI WF, and RADZIWILL A. Pamidronate for pain control in patients with malignant osteolytic bone disease: a prospective dose-effect study. *Supportive Care Cancer* 1992; 2: 61-65

36. WINGEN F, and SCHMAHL D. Pharmacokinetics of the osteotropic diphosphonate 3-amino-1-hydroxypropane-1,1-diphosphonic acid in mammals. *Arzneimittelforschung* 1987; 37 (II) (9): 1037-1042
37. YATES AJP, MURRAY RML, JERUMS GJ, and MARTIN TJ. A comparison of single and multiple intravenous infusions of 3-amino-1-hydroxypropylidene-1,1-bisphosphonate (APD) in the treatment of hypercalcemia of malignancy. *Aust N Z J Med* 1987; 17: 387-391
38. VALENTIN-OPRAN A, CHARHON SA, MEUNIER PJ, EDOUARD CM, ARLOT ME. Quantitative histology of myeloma-induced bone changes. *Br J Haematol* 1982; 52: 601-10

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**Pr VAL-PAMIDRONATE DISODIUM
(Pamidronate Disodique pour injection)**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de VAL-PAMIDRONATE DISODIUM et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de VAL-PAMIDRONATE DISODIUM. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

À PROPOS DE CE PRODUIT**Les raisons d'utiliser ce médicament :**

VAL-PAMIDRONATE DISODIUM sert à traiter :

- l'excès de calcium dans le sang (hypercalcémie) dans certaines maladies ;
- les tumeurs osseuses résultant de la propagation d'un cancer situé, au départ, dans un autre organe et le myélome multiple (cancer des cellules du système immunitaire) ;
- la maladie osseuse de Paget, quand celle-ci est symptomatique.

Les effets de ce médicament :

Le pamidronate disodique appartient à un groupe de médicaments appelés bisphosphonates qui se lient étroitement à l'os et ralentissent la vitesse de son renouvellement.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Vous ne devez pas recevoir du pamidronate disodique si vous avez déjà eu une réaction allergique à ce produit, à un de ses ingrédients non médicinaux ou à d'autres bisphosphonates.

L'ingrédient médicinal est :

Le pamidronate disodique.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Le mannitol, l'hydroxyde de sodium, l'acide phosphorique et de l'eau pour injection. L'hydroxyde de sodium et l'acide phosphorique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

Les formes posologiques sont :

Une fiole contient 90 mg de pamidronate disodique en solution. Disponible en fioles unidose de 10 ml.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

LE PAMIDRONATE DISODIQUE NE DOIT JAMAIS ÊTRE ADMINISTRÉ PAR INJECTION EN BOLUS, ÉTANT DONNÉ QUE DE FORTES CONCENTRATIONS AU POINT D'INJECTION PEUVENT ENTRAÎNER DES RÉACTIONS LOCALES GRAVES ET UNE THROMBOPHLÉBITE. LE PAMIDRONATE DISODIQUE DOIT TOUJOURS ÊTRE ADMINISTRÉ EN PERFUSION I.V. LENTE (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). QUELQUE SOIT LE VOLUME DE LA SOLUTION DANS LAQUELLE LE PAMIDRONATE DISODIQUE EST DILUÉ, L'ADMINISTRATION EN PERFUSION I.V. LENTE EST ABSOLUMENT NÉCESSAIRE POUR DES RAISONS D'INNOCUITÉ.

AVANT d'entreprendre un traitement par VAL-PAMIDRONATE DISODIUM informez votre médecin ou pharmacien si :

- vous souffrez d'un problème cardiaque ou rénal.
- vous présentez une carence en calcium ou en vitamine D (en raison d'un régime ou de troubles digestifs, par exemple).
- vous avez des problèmes dentaires ou des traitements ou interventions dentaires planifiées dans le futur (voir effets adverses).

Autres précautions à prendre

Durant le traitement par pamidronate disodique, signalez à votre médecin si vous devez subir une intervention dentaire (excluant le nettoyage de routine des dents). Si vous tardez à guérir suivant une intervention dentaire ou une infection durant le traitement par le pamidronate disodique, parlez-en à votre médecin. Informez votre dentiste que vous êtes traité par le pamidronate disodique.

Que faire si vous êtes enceinte ou allaitez ?

Vous devez signaler à votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous pensez le devenir, ou encore, si vous allaitez. Le pamidronate disodique ne doit pas être administré durant la grossesse, sauf dans des cas bien particuliers et seulement après en avoir discuté avec votre médecin. Les mères qui reçoivent du pamidronate disodique ne doivent pas allaiter leur bébé.

Usage chez les enfants et les personnes âgées

Jusqu'à présent, aucun enfant n'a été traité par le pamidronate disodique. Tant que nous n'aurons pas acquis plus de connaissances à ce sujet, il est recommandé de réserver l'administration du pamidronate disodique aux adultes.

Conduite automobile ou manœuvre de machines

Le pamidronate disodique peut entraîner de la somnolence ou des étourdissements chez certains patients, surtout immédiatement après la perfusion. Si c'est votre cas, abstenez-vous de conduire un véhicule automobile, de manœuvrer des machines ou d'entreprendre des activités qui requièrent de la vigilance.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avant de commencer un traitement de pamidronate disodique, signalez à votre médecin quels autres médicaments vous prenez ou avez l'intention de prendre. Il est très important que votre médecin sache si vous prenez d'autres bisphosphonates, de la calcitonine, des comprimés de calcium ou des suppléments vitaminés.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Le pamidronate disodique ne peut être administré qu'en perfusion lente dans une veine. Elle varie habituellement entre 30 et 90 mg pour des patients qui ont un taux abaissé de calcium dans le sang, et 90 mg toutes les 3 ou 4 semaines pour les patients dont le cancer s'est propagé aux os ou qui souffrent d'un myélome multiple. Pour les patients atteints de la maladie osseuse de Paget, on administre habituellement de 30 à 60 mg en une perfusion unique. Une perfusion peut durer une heure ou plus, selon la dose administrée. Votre médecin décidera du nombre de perfusions que vous devrez recevoir et de leur fréquence.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS INDÉSIRABLES

Comme c'est le cas de tous les médicaments, le pamidronate disodique, outre ses effets bénéfiques peut entraîner quelques effets indésirables. Les effets indésirables les plus courants sont les suivants : fièvre et symptômes qui font penser à la grippe, accompagnés de frissons et, parfois, de fatigue et de malaise général.

Parmi les effets indésirables moins courants, on signale les manifestations suivantes : douleur passagère dans les muscles et les articulations ; crampes musculaires ; douleur, rougeur et enflure au point de perfusion ; indigestion ; nausées ; vomissements ; douleur abdominale ; constipation ; diarrhée ; perte de l'appétit ; maux de tête ; étourdissements ; somnolence ; fatigue ; confusion ; agitation ; éruptions cutanées ; démangeaisons ; irritation des yeux.

D'autres effets, non cités ci-dessus, peuvent également se manifester chez certains patients. Vous devez informer votre médecin de la survenue de douleur ou de rougeur aux yeux, de photophobie (hypersensibilité à la lumière), de larmoiement excessif ou de réduction de la vision, car ces symptômes peuvent être signe de graves complications oculaires ayant déjà été associées au pamidronate disodique.

Certains patients ont signalé des problèmes à l'os de la mâchoire durant leurs traitements contre le cancer comprenant le pamidronate disodique. L'hygiène dentaire est un élément important des soins généraux de cancer et peut diminuer de manière importante l'apparition de ce type de problèmes. Les prothèses dentaires amovibles doivent être fixées de manière appropriée et doivent être retirées au coucher. Vous devez

consulter votre médecin si vous souffrez de douleurs à la bouche, aux dents ou à la mâchoire, ou si votre gencive ou bouche tarde à guérir. Toute plaie consécutive à l'extraction d'une dent tardant à guérir ou toute infection dentaire chronique doit être signalée au médecin et faire l'objet d'une évaluation. Si vous remarquez un autre effet quelconque, signalez-le immédiatement à votre médecin. De plus, durant le traitement par le pamidronate disodique, vous devez éviter dans la mesure du possible de subir une extraction dentaire ou autres interventions dentaires (excluant le nettoyage de routine des dents). Durant le traitement par pamidronate disodique, veuillez consulter votre médecin si vous devez subir une intervention dentaire (excluant le nettoyage de routine des dents).

Ceci n'est pas une liste complète des effets indésirables. Pour tous effets indésirables inattendus pendant la prise de VAL-PAMIDRONATE DISODIUM, contactez votre médecin ou pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Craint le gel. Conservez les fioles entre 15 et 25°C.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345 ;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Valeo Pharma inc. (sans frais) au 1-866-694-0150.

Ce feuillet a été préparé par Valeo Pharma inc.

Dernière révision : 6 mars 2012