

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrZOMETA^{MD} en concentré

(acide zolédronique pour injection)

4 mg d'acide zolédronique / 5 mL (sous forme monohydratée) pour perfusion intraveineuse

Régulateur du métabolisme osseux

Novartis Pharma Canada inc.
Dorval (Québec) H9S 1A9

Date de préparation :
16 août, 2000

Date de révision :
21 avril, 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 200447

ZOMETA est une marque déposée

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	23
SURDOSAGE.....	27
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	28
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	32
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	33
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	34
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	34
ESSAIS CLINIQUES	35
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	44
TOXICOLOGIE	45
RÉFÉRENCES	52
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	54

PrZOMETA^{MD} en concentré
acide zolédronique pour injection
Pour perfusion intraveineuse

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Perfusion intraveineuse	▪ concentré : 4 mg d'acide zolédronique /5 mL [†]	▪ concentré : mannitol, citrate de sodium et eau <i>Voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

[†]représentant 4,264 mg d'acide zolédronique monohydraté

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Hypercalcémie d'origine tumorale

ZOMETA (acide zolédronique pour injection) est indiqué dans le traitement de l'hypercalcémie d'origine tumorale, définie comme étant un taux sérique de calcium ajusté en fonction de l'albumine (cCa) \geq 12,0 mg/dL (3,0 mmol/L), après une réhydratation appropriée à l'aide d'une solution saline. Avant d'instaurer un traitement par ZOMETA, 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.

Métastases osseuses associées aux tumeurs solides et lésions ostéolytiques associées au myélome multiple

ZOMETA (acide zolédronique pour injection) est indiqué dans le traitement des métastases osseuses confirmées découlant de tumeurs solides (y compris les cancers de la prostate, du sein et du poumon, l'hypernéphrome et d'autres tumeurs solides) ainsi que dans le traitement des lésions ostéolytiques associées au myélome multiple, en association avec un traitement standard dans le but de prévenir ou de retarder les éventuelles complications entraînées par les lésions osseuses (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Détérioration de la fonction rénale**).

ZOMETA ne doit être administré que par un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans l'utilisation des bisphosphonates intraveineux.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'acide zolédronique, à d'autres bisphosphonates ou à l'un des excipients de ZOMETA (voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).
- Hypocalcémie non corrigée au moment de la perfusion (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypocalcémie**)
- Durant la grossesse et chez les femmes qui allaitent (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **Ostéonécrose de la mâchoire** (Voir la section **Appareil locomoteur, Ostéonécrose de la mâchoire** ci-dessous)
- **Détérioration de la fonction rénale** (Voir la section **Rénal** ci-dessous)
- L'emploi de ZOMETA **n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave** (Voir la section **Populations particulières** ci-dessous)
- **Hypocalcémie** (Voir la section **Généralités, Hypocalcémie** ci-dessous)
- ZOMETA doit être administré à une dose maximale de 4 mg, en une seule perfusion d'au moins 15 minutes. (Voir les sections **Rénal** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** ci-dessous)

Généralités

Interactions médicamenteuses

ZOMETA renferme le même ingrédient actif qu'ACLASTA^{MD}, soit l'acide zolédronique. Les patients traités par ZOMETA ne doivent pas recevoir ACLASTA en concomitance.

ZOMETA ne doit pas être administré avec d'autres bisphosphonates dans le traitement de l'hypercalcémie, parce que les effets d'une telle association sont inconnus.

ZOMETA est excrété par les reins. La prudence s'impose lorsque l'acide zolédronique est administré en concomitance avec des médicaments qui peuvent avoir des effets néphrotoxiques (notamment les aminosides, d'autres agents antinéoplasiques, l'AAS et les AINS) ou qui peuvent exercer des effets significatifs sur la fonction rénale (notamment les diurétiques et les inhibiteurs de l'ECA) et provoquer une déshydratation.

La prudence est de rigueur lors de l'administration de ZOMETA avec un agent anti-angiogénique, car l'incidence de l'ostéonécrose de la mâchoire augmente dans ce cas (voir les sections **Ostéonécrose de la mâchoire** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

On doit faire preuve de prudence lorsque ZOMETA est administré avec des diurétiques de l'anse (particulièrement chez les patients traités pour l'hypercalcémie d'origine tumorale), des aminosides ou de la calcitonine, étant donné que la prise de ces médicaments en concomitance avec ZOMETA peut accroître le risque de développer une hypocalcémie.

ZOMETA doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients qui reçoivent en concomitance d'autres agents antinéoplasiques susceptibles de provoquer un dysfonctionnement rénal (il est recommandé de surveiller la fonction rénale) ou dont la dose dépend du fonctionnement des reins (par exemple, les agents qui contiennent du platine).

ZOMETA ne doit pas être mélangé à des solutés destinés à l'administration intraveineuse contenant du calcium.

Capacité de conduire ou d'utiliser des machines

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

Hypocalcémie

On a signalé des cas d'hypocalcémie chez des patients traités par ZOMETA. L'allongement de l'intervalle QTc et des effets indésirables d'origine neurologique (convulsions de type tonique-clonique, tétanie et engourdissements) secondaires à une hypocalcémie grave ont été signalés. Dans certains cas, l'hypocalcémie a nécessité l'hospitalisation et/ou a mis la vie des personnes atteintes en danger.

La prudence s'impose en cas d'administration concomitante de ZOMETA et d'autres médicaments susceptibles de provoquer une hypocalcémie (notamment les aminosides, la calcitonine et les diurétiques de l'anse), car ces agents peuvent avoir des effets additifs qui aboutissent à une hypocalcémie grave (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Les patients qui ont subi une intervention chirurgicale à la thyroïde peuvent être particulièrement susceptibles de présenter une hypocalcémie en raison d'une hypoparathyroïdie probable.

Il importe de mesurer le taux sérique de calcium corrigé en fonction de l'albumine avant l'administration de chaque dose de ZOMETA et périodiquement durant le traitement (voir la section **Surveillance et épreuves de laboratoire**). La prise de ZOMETA est contre-indiquée chez les patients dont on n'a pas corrigé l'hypocalcémie au moment de la perfusion (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**).

Hypercalcémie d'origine tumorale

Il est essentiel, dans le traitement initial de l'hypercalcémie d'origine tumorale, de procéder à une réhydratation intraveineuse afin de rétablir le débit urinaire. Tous les patients, y compris ceux qui présentent une insuffisance rénale légère à modérée, doivent être suffisamment hydratés durant tout le traitement, mais cette hydratation ne doit pas être 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 pseudogrippaux) peut également contribuer à une telle détérioration.

Carcinogénèse et mutagenèse

Dans le cadre d'études sur la carcinogénicité, on a administré de l'acide zolédronique par voie orale (gavage) à des rats et à des souris pendant au moins 104 semaines sans déceler d'effet cancérigène. On n'a pas pu administrer le produit à long terme par voie parentérale, car il peut entraîner une grave irritation locale. Les altérations osseuses médicamenteuses (hyperostose non proliférante) typiques à la suite de l'administration prolongée d'un bisphosphonate à un jeune animal dont le squelette est en formation ont prouvé clairement de l'exposition générale à l'acide zolédronique chez les deux espèces et dans tous les groupes posologiques.

Par ailleurs, on a évalué la mutagénicité de l'acide zolédronique lors de six études : trois tests d'Ames (*E. coli* ou *S. typhimurium*, ou les deux), un test de mutation génique au moyen de cellules de hamster V79, un test cytogénétique au moyen de cellules de hamster chinois et un test du micronoyau réalisé in vivo chez le rat. On n'a pas décelé de potentiel mutagène.

Cardiovasculaire

Lors d'un essai contrôlé de 3 ans mené à double insu après répartition aléatoire visant à comparer l'efficacité et l'innocuité d'une dose annuelle de 5 mg d'acide zolédronique à celles d'un placebo pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique, la fréquence globale de fibrillation auriculaire a été de 2,5 % (96 patients sur 3862) et de 1,9 % (75 patients sur 3852) dans les groupes qui avaient reçu 5 mg d'acide zolédronique et un placebo, respectivement. Le taux d'effet indésirable grave lié à la fibrillation auriculaire a été de 1,3 % (51 patients sur 3862) et de 0,6 % (22 patients sur 3852) dans ces mêmes groupes respectifs. On constate qu'une telle différence dans la fréquence de ces manifestations n'a pas été rapportée lors d'autres essais ayant porté sur l'emploi de l'acide zolédronique, notamment dans ceux qui comportaient l'administration d'une dose de 4 mg de ZOMETA (acide zolédronique) toutes les 3 à 4 semaines à des patients atteints de cancer. Le mécanisme sous-tendant la fréquence accrue de fibrillation auriculaire observée uniquement dans cet essai clinique n'a toutefois pas été élucidé.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique

Seules des données cliniques limitées sont disponibles chez les patients ayant une insuffisance hépatique; on ne peut donc pas formuler de recommandations posologiques pour cette population.

Appareil locomoteur

Fractures fémorales atypiques

Des fractures fémorales sous-trochantériennes et diaphysaires atypiques ont été signalées au cours

du traitement par des bisphosphonates, principalement chez des patients qui recevaient un traitement de longue durée contre l'ostéoporose. Des cas de fracture fémorale atypique ont également été rapportés chez des patients traités par ZOMETA. Ces fractures, qui ont une orientation transversale ou oblique courte, peuvent se produire n'importe où dans le corps du fémur, de juste au-dessous du petit trochanter jusqu'au-dessus de la saillie sus-condylienne. Ces fractures surviennent après un léger traumatisme ou en l'absence de traumatisme; elles entraînent, chez certains patients, des douleurs à la cuisse ou à l'aîne et elles présentent souvent les caractéristiques des fractures de fatigue sur les clichés d'imagerie, quelques semaines ou quelques mois avant la fracture complète. Souvent, les fractures sont bilatérales; par conséquent, chez les patients traités par ZOMETA qui ont subi une fracture de la diaphyse fémorale, il faut aussi examiner l'autre fémur. Il a également été signalé que ces fractures guérissaient mal. Lorsqu'on soupçonne la présence d'une fracture fémorale atypique, il faut envisager l'arrêt du traitement par ZOMETA après évaluation de l'état du patient et des risques par rapport aux bienfaits chez chaque patient.

On doit aviser les patients de signaler à leur médecin la présence de douleurs à la cuisse, à la hanche ou à l'aîne survenant durant le traitement par ZOMETA. En présence de ces symptômes, le patient doit faire l'objet d'une évaluation visant le dépistage de fractures fémorales incomplètes.

Douleur musculosquelettique

L'expérience acquise après la commercialisation de bisphosphonates a révélé des cas de douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires graves et pouvant être parfois invalidantes chez des patients prenant ces médicaments, y compris ZOMETA (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**). Le temps écoulé avant l'apparition de ces symptômes varie de un jour à plusieurs mois suivant l'administration du médicament. En présence de symptômes graves, il faut cesser l'administration de ZOMETA. Chez la plupart des patients, l'arrêt du traitement a entraîné le soulagement des symptômes. Un sous-ensemble de patients a eu une réapparition des symptômes lors d'une seconde prise du même médicament ou d'un autre bisphosphonate.

Ostéonécrose

Ostéonécrose de la mâchoire

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été signalés chez des patients cancéreux traités par ZOMETA ou d'autres bisphosphonates. Bien qu'aucun lien de causalité n'ait été établi entre l'administration des bisphosphonates et l'ostéonécrose, il existe une association entre les deux. L'expérience acquise après la commercialisation du produit semble indiquer que le nombre de cas et, de ce fait, le risque d'ostéonécrose de la mâchoire sont accrus en présence de certains types de tumeurs (cancer du sein au stade avancé et myélome multiple) et d'affections dentaires (extractions dentaires, maladie périodontale et trauma local, y compris des lésions dues à un mauvais ajustement des prothèses dentaires). Chez les patients cancéreux, d'autres traitements administrés tels que la chimiothérapie et les glucocorticostéroïdes pourraient contribuer à l'apparition de l'ostéonécrose de la mâchoire. De nombreux patients chez qui une ostéonécrose de la mâchoire a été signalée présentaient des signes d'infection locale, comme l'ostéomyélite (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**).

L'ostéonécrose de la mâchoire peut se manifester sous la forme d'une altération de la sensation locale (hyperesthésie ou engourdissement), d'une douleur maxillofaciale, de « maux de dents », de lésions dues à une prothèse dentaire, du déchaussement d'une dent, d'une exposition de l'os dans la cavité buccale, d'une altération de la guérison, d'une infection récurrente ou persistante des tissus mous de la cavité buccale et d'une odeur forte émanant de la bouche. Elle peut survenir des mois ou des années après le début d'un traitement par un bisphosphonate. Les patients doivent maintenir une bonne hygiène buccale; il est recommandé de suggérer aux patients atteints d'un cancer de subir un examen buccal des tissus durs et mous, et de prendre les mesures de dentisterie préventives appropriées avant d'amorcer le traitement par ZOMETA. Il est également recommandé de procéder à de tels examens à intervalles réguliers après la mise en route du traitement par ZOMETA et durant celui-ci (voir la section **Surveillance et épreuves de laboratoire**). Au cours du traitement par ZOMETA, les patients doivent immédiatement signaler tout symptôme buccal. Il leur est par ailleurs recommandé de subir des examens dentaires de routine au cours de leur traitement par ZOMETA. Les patients devraient éviter, si possible, les interventions dentaires invasives, mais continuer de recevoir des nettoyages dentaires réguliers et maintenir une bonne hygiène buccale. Les biopsies ne sont pas recommandées à moins qu'on soupçonne la présence de métastases à la mâchoire. Chez les patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire pendant un traitement par des bisphosphonates, la chirurgie dentaire pourrait exacerber leur état. Dans les cas de patients devant subir une intervention dentaire, on ne dispose d'aucune donnée suggérant que l'interruption du traitement par les bisphosphonates diminuerait 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.

L'amorce du traitement ou d'un nouveau cycle de traitement doit être retardée chez les patients présentant des lésions ouvertes non cicatrisées des tissus mous de la bouche.

L'évaluation des facteurs de risque d'apparition d'une ostéonécrose de la mâchoire doit tenir compte des points suivants :

- puissance du médicament qui inhibe la résorption osseuse (risque élevé associé aux molécules très puissantes) ;
- voie d'administration (risque élevé associé à l'administration par voie parentérale) ;
- dose cumulative de l'inhibiteur de la résorption osseuse ;
- affections concomitantes (p. ex., anémie, coagulopathies) et tabagisme ;
- maladie périodontale, mauvais ajustement des prothèses dentaires et antécédents de maladie dentaire.

Une interruption temporaire du traitement par ZOMETA doit être envisagée jusqu'à ce que ces situations se soient normalisées et, si possible, que les facteurs de risque qui y contribuent soient atténués.

La prudence est de rigueur lors de l'administration de ZOMETA avec un agent anti-angiogénique, car l'incidence de l'ostéonécrose de la mâchoire augmente lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

Ostéonécrose d'autres parties du corps

Des cas d'ostéonécrose d'autres parties du corps (comme le fémur, la hanche, l'humérus, le conduit auditif externe, le tibia, les côtes, la colonne vertébrale, le genou et les os métatarsiens) ont été signalés chez des patients traités par ZOMETA (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**).

Ophthalmologique

Les troubles oculaires (conjonctivite, uvéite, épisclérite, sclérite et inflammation de l'orbite) ont été rapportés lors du traitement par ZOMETA. Les patients ayant des événements oculaires, autres que la conjonctivite non compliquée, devraient être orientés vers un ophtalmologue pour une évaluation. Le traitement pourrait être interrompu.

Considérations périopératives

Les patients traités avec ZOMETA devront éviter les interventions dentaires invasives, si possible. Les biopsies ne sont pas recommandées à moins qu'on soupçonne la présence de métastases à la mâchoire. Chez les patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire pendant un traitement par des bisphosphonates, la chirurgie dentaire pourrait exacerber leur état. Dans les cas de patients devant subir une intervention dentaire, on ne dispose d'aucune donnée suggérant que l'interruption du traitement par les bisphosphonates diminuerait 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 (voir aussi la section **Appareil locomoteur, Ostéonécrose, Ostéonécrose de la mâchoire**).

Rénal

Il est recommandé de vérifier la fonction rénale de tous les patients avant l'administration de chaque dose de ZOMETA et périodiquement durant le traitement.

Détérioration de la fonction rénale

ÉTANT DONNÉ LE RISQUE DE DÉTÉRIORATION CLINIQUEMENT SIGNIFICATIVE DE LA FONCTION RÉNALE, LAQUELLE PEUT ÉVOLUER VERS L'INSUFFISANCE RÉNALE, ZOMETA DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ À UNE DOSE MAXIMALE DE 4 MG, EN UNE SEULE PERFUSION D'AU MOINS 15 MINUTES. (Voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**)

Les bisphosphonates, dont ZOMETA, ont été associés à des cas de détérioration de la fonction rénale. **Parmi les facteurs pouvant accroître le potentiel de détérioration de la fonction rénale, citons la déshydratation, l'insuffisance rénale préexistante, les traitements répétés par ZOMETA ou par d'autres bisphosphonates ou la perfusion de ZOMETA d'une durée plus courte que celle qui est actuellement recommandée (la dose de 4 mg doit être administrée en une seule perfusion intraveineuse d'au moins 15 minutes, après avoir été diluée dans au moins 100 mL de solution). L'administration concomitante de médicaments pouvant avoir des effets néphrotoxiques (notamment l'AAS, les AINS, les diurétiques et les inhibiteurs de l'ECA) peut également accroître le potentiel de détérioration de la fonction rénale. Il convient d'évaluer la fonction rénale avant l'administration de chaque dose de ZOMETA et d'exercer une surveillance étroite de celle-ci durant le traitement.** Des événements tels qu'une

détérioration de la fonction rénale ou l'évolution vers une insuffisance rénale (dont certains se sont révélés mortels), de même que la nécessité de recourir à la dialyse ont été rapportés, quoique très rarement, chez des patients atteints de cancer (p. ex., ceux qui présentaient une hypercalcémie d'origine tumorale et (ou) une néphropathie préexistante) suivant l'administration de la dose initiale ou d'une dose unique de ZOMETA. Des augmentations de la créatininémie peuvent survenir chez certains patients après un traitement répétitif avec ZOMETA aux doses recommandées. Les patients qui présentent une détérioration manifeste de la fonction rénale doivent faire l'objet d'une évaluation appropriée, et il convient de soupeser chez eux les risques par rapport aux avantages pouvant être rattachés à la poursuite du traitement par ZOMETA (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Au cours des essais cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance, on a rapporté des cas graves de syndrome de Fanconi chez des patients traités par ZOMETA. Si on détecte un syndrome de Fanconi acquis (hyperaminoacidurie, glucosurie en présence d'une glycémie normale, fuite de phosphate, au nombre des caractéristiques cliniques), on doit interrompre l'administration de ZOMETA et instaurer le traitement qui s'impose.

ZOMETA doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients qui reçoivent en concomitance d'autres agents antinéoplasiques susceptibles de provoquer une insuffisance rénale (on recommande dans ce cas de surveiller la fonction rénale) ou dont la dose dépend du fonctionnement des reins (par exemple, les agents qui contiennent du platine).

Respiratoire

Asthme

Bien que cet effet n'ait pas été observé lors des essais cliniques réalisés sur ZOMETA, l'administration d'autres bisphosphonates a été associée à une bronchoconstriction chez des sujets asthmatiques sensibles à l'acide acétylsalicylique (AAS). ZOMETA doit être administré avec prudence chez les patients asthmatiques sensibles à l'aspirine.

Populations particulières

Insuffisance rénale :

ZOMETA est excrété exclusivement par les reins, si bien que le risque d'effets indésirables pourrait augmenter chez les patients présentant une insuffisance rénale. **L'emploi de ZOMETA n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave**, étant donné les répercussions possibles du traitement par les bisphosphonates, dont ZOMETA, sur la fonction rénale et l'absence de données cliniques sur l'innocuité de ce produit chez ces patients. Les patients présentant une insuffisance rénale grave (définie par les valeurs suivantes : créatinine sérique > 400 µmol/L ou > 4,5 mg/dL chez les patients atteints d'hypercalcémie d'origine tumorale; et créatinine sérique > 265 µmol/L ou > 3,0 mg/dL chez les patients porteurs de métastases osseuses découlant de tumeurs solides et de lésions ostéolytiques associées au myélome multiple) ont été exclus des essais cliniques et des études pharmacocinétiques limitées (clairance de la créatinine [ClCr] < 30 mL/min) sur ZOMETA.

Une surveillance étroite de la fonction rénale s'impose chez les patients qui reçoivent en concomitance des médicaments pouvant avoir des effets néphrotoxiques.

Il faut mesurer la créatininémie avant l'administration de chaque dose de ZOMETA.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée qui présentent des métastases osseuses découlant de tumeurs solides et des lésions ostéolytiques associées au myélome multiple, il est recommandé d'amorcer le traitement par ZOMETA à dose réduite. Les patients qui présentent une détérioration manifeste de la fonction rénale pendant le traitement doivent faire l'objet d'une évaluation appropriée, et il convient de soupeser chez eux les risques et les avantages de la poursuite du traitement par ZOMETA. S'il faut poursuivre l'administration de ZOMETA chez ces patients, elle ne doit être reprise que lorsque la créatininémie revient à une valeur se situant à plus ou moins 10 % de la valeur mesurée au départ (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Femmes aptes à procréer

Il faut conseiller aux femmes aptes à procréer d'éviter de tomber enceintes et les informer des risques auxquels peut être exposé un fœtus dont la mère est traitée par ZOMETA. La prise de ZOMETA durant la grossesse risque d'être néfaste pour le fœtus (anomalies squelettiques, entre autres; voir la section **CONTRE-INDICATIONS**). On n'a pas établi l'incidence que pourraient avoir certains paramètres (notamment le temps écoulé entre l'arrêt du traitement par ZOMETA et la conception) sur un tel risque.

Femmes enceintes : ZOMETA est contre-indiqué durant la grossesse (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**). Aucune donnée clinique ne vient étayer l'usage de ZOMETA chez la femme enceinte, et selon les résultats d'études animales, l'administration de ZOMETA en pareil cas pourrait se révéler néfaste pour le fœtus.

Lors d'études sur la reproduction menées chez l'animal, on a administré de l'acide zolédronique à des rats et à des lapins par voie sous-cutanée. On a noté chez le rat les signes suivants d'un pouvoir tératogène à des doses $\geq 0,2$ mg/kg (soit 2,4 fois l'exposition générale observée chez l'être humain après l'administration d'une dose de 4 mg, d'après la comparaison des ASC) : malformations externes, viscérales et squelettiques. En outre, on a relevé des signes de toxicité chez la mère à des doses $\geq 0,2$ mg/kg et de toxicité fœtale à une dose de 0,4 mg/kg (soit 2,4 et 4,8 fois l'exposition générale observée chez l'être humain, respectivement). Chez le lapin, les doses $\geq 0,1$ mg/kg ont entraîné des effets toxiques marqués chez la mère à cause d'une baisse de la calcémie. L'acide zolédronique traverse aisément la barrière placentaire et est absorbé par le squelette du fœtus en développement. Le risque auquel pourrait être exposé l'être humain est inconnu (voir la section **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Toxicité pour la fonction reproductive**).

Femmes qui allaitent : ZOMETA est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**). Il n'existe pas de données cliniques sur l'administration de ZOMETA aux femmes qui allaitent, et on ignore si le médicament passe dans le lait maternel. Lors d'une étude réalisée chez des rates en lactation, on a constaté qu'un autre bisphosphonate, AREDIA^{MD} (pamidronate) passait dans le lait maternel. Les femmes traitées par ZOMETA ne doivent donc pas allaiter.

Fertilité : On a constaté une baisse de la fertilité chez des rats qui avaient reçu 0,01 mg/kg/jour d'acide zolédronique par voie sous-cutanée, soit une dose qui entraîne une exposition générale équivalant à 0,12 fois l'exposition générale observée chez l'être humain après l'administration d'une dose de 4 mg d'acide zolédronique par voie intraveineuse (d'après l'ASC). On a observé notamment les effets suivants : pertes de l'embryon avant implantation et diminution du nombre d'implantations et de fœtus vivants. On ne dispose pas de données sur la fertilité chez l'être humain.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de ZOMETA chez l'enfant n'ont pas été établies. On n'a pas mené d'études de toxicologie chez les jeunes animaux. Durant les études sur la toxicité de doses multiples, l'anomalie qui a été observée le plus souvent chez les animaux au cours de la croissance est l'épaississement de l'os spongieux primaire (hyperostose non proliférative) de la métaphyse des os longs. Par conséquent, l'emploi de ZOMETA est déconseillé chez l'enfant.

Ostéogenèse imparfaite (OI) chez l'enfant

Un essai clinique contrôlé par agent actif a été mené pendant 1 an en vue de comparer l'efficacité de ZOMETA à celle du pamidronate chez 74 enfants âgés de 1 à 17 ans souffrant d'ostéogenèse imparfaite (OI). En présence d'une OI de type I, des fractures d'os longs des membres inférieurs ont été signalés à titre d'effets indésirables chez environ 26 % (fémur) et 11 % (tibia) des patients traités par l'acide zolédronique par rapport à 0 % et 3 %, respectivement, chez ceux traités par le pamidronate.

Personnes âgées (> 65 ans) : Les essais cliniques contrôlés sur l'emploi de ZOMETA dans l'hypercalcémie d'origine tumorale ne comptaient pas un nombre suffisant de personnes âgées permettant d'évaluer si les sujets de 65 ans ou plus répondent différemment à ce traitement. L'âge médian de la population des deux essais cliniques contrôlés menés chez des patients atteints d'hypercalcémie d'origine tumorale était de 61 ans (éventail : 21 à 87 ans).

Les essais cliniques contrôlés sur l'emploi de ZOMETA dans le traitement des métastases osseuses associées aux tumeurs solides et des lésions ostéolytiques associées au myélome multiple chez des patients de plus de 65 ans ont démontré une efficacité et une innocuité égales à celles qu'on a observées chez les sujets plus jeunes. La proportion de patients ayant présenté des complications osseuses était moins élevée dans le groupe de traitement par ZOMETA que dans le groupe placebo et semblable à celle qu'on a observée dans le groupe de traitement par AREDIA (pamidronate) à 90 mg. De façon générale, les patients âgés ont éprouvé des effets indésirables semblables à ceux qui ont été signalés dans l'ensemble de la population. Cependant, en raison de la fréquence accrue de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, et de la présence d'affections ou de traitements médicamenteux concomitants chez les patients âgés, ZOMETA doit être administré avec prudence chez cette population de patients.

Race : Les patientes japonaises ont affiché une absorption générale du médicament significativement plus élevée comparativement aux patientes nord-américaines (ASC_{0-24h} , 47 % ; C_{max} , 39 %) (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Race**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

On doit surveiller de près les électrolytes, la créatinine, le phosphate, le magnésium et le calcium sériques, de même que l'hémogramme avec formule leucocytaire chez tous les patients traités par ZOMETA. La fonction rénale du patient doit être vérifiée avant l'administration de chaque dose de ZOMETA et faire l'objet d'une surveillance adéquate durant le traitement (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal**). Il importe également de mesurer le taux sérique de calcium corrigé en fonction de l'albumine avant l'administration de chaque dose et périodiquement durant le traitement (voir les sections **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Hypocalcémie**).

On doit évaluer régulièrement les paramètres hématologiques des patients qui présentent une anémie, une leucopénie ou une thrombocytopénie.

Chez les patients qui souffrent d'hypercalcémie d'origine tumorale, il faut surveiller le taux de calcium ionisé ou le taux sérique total de calcium (corrigé, en fonction de l'albumine) au cours du traitement par ZOMETA. Chez ces patients, le taux sérique de calcium ne reflète pas toujours la gravité de l'hypercalcémie, parce qu'il existe souvent une hypoalbuminémie concomitante. La valeur corrigée du calcium sérique doit être calculée au moyen d'algorithmes reconnus, comme : concentration de calcium sérique corrigée en fonction de l'albumine (cCa, mmol/L) = tCa + 0,02 (médiane de l'éventail du taux d'albumine – albumine mesurée).

Avant d'amorcer le traitement par ZOMETA, il est recommandé de soumettre les patients à un examen buccal des tissus durs et mous, et de prendre les mesures de dentisterie préventives appropriées. Il est également recommandé de procéder minutieusement à de tels examens à intervalles réguliers après la mise en route du traitement par ZOMETA et durant celui-ci (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur, Ostéonécrose, Ostéonécrose de la mâchoire**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables les plus graves ayant été signalés chez des patients traités par ZOMETA sont les suivants : réaction anaphylactique, effets indésirables oculaires, ostéonécrose de la mâchoire, fracture fémorale atypique, fibrillation auriculaire, détérioration de la fonction rénale, réaction aiguë et hypocalcémie.

Les réactions indésirables à ZOMETA (acide zolédronique pour injection) sont généralement légères, passagères et semblables à celles des autres bisphosphonates. L'effet le plus fréquent lié à l'administration du produit par voie intraveineuse est la fièvre. Une réaction aiguë, se manifestant par de la fièvre, de la fatigue, une douleur osseuse et/ou une arthralgie, une myalgie, des frissons, des symptômes pseudogrippaux, de l'arthrite et une enflure des articulations, a été fréquemment signalée dans les 3 jours suivant l'administration de ZOMETA; les symptômes sont habituellement disparus en quelques jours.

On a signalé fréquemment des réactions gastro-intestinales telles des nausées et des vomissements après la perfusion intraveineuse de ZOMETA. On a également observé, peu fréquemment, des réactions au point de perfusion, par exemple des rougeurs, de l'œdème ou de la douleur.

Une éruption cutanée ou un prurit et des douleurs thoraciques ont été peu fréquemment signalés à la suite du traitement par ZOMETA.

On a signalé, comme on l'a fait pour d'autres bisphosphonates, des cas isolés d'hypomagnésémie. Des cas isolés d'épisclérite, de rares cas d'uvéïte, des cas peu fréquents de vision brouillée et des cas fréquents de conjonctivite ont également été rapportés.

On a fait état de rares cas d'arythmies cardiaques associées à une hypocalcémie après le traitement par ZOMETA. On a également signalé des cas de fibrillation auriculaire qui n'était pas associée à une hypocalcémie après le traitement par l'acide zolédronique.

On a rapporté de rares cas de pneumopathie interstitielle après le traitement par ZOMETA.

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Essais cliniques sur l'hypercalcémie d'origine tumorale

Les patients atteints d'hypercalcémie d'origine tumorale peuvent présenter plusieurs affections concomitantes qui compliquent l'établissement d'un lien de cause à effet en présence d'effets indésirables, étant donné la prévalence et la gamme des symptômes de la maladie sous-jacente, l'évolution de celle-ci et les effets indésirables de la chimiothérapie cytotoxique.

Chez les patients traités par ZOMETA, une baisse de la calcémie peut conduire à une hypocalcémie asymptomatique. Ceci entraîne fréquemment une réduction de l'excrétion rénale de calcium accompagné d'une chute de la phosphatémie ne commandant aucun traitement.

Une toxicité de grade 3 (selon les *Common Toxicity Criteria* [CTC]) a été signalée pour la créatininémie chez 2,3 % et 3,0 % des patients traités, respectivement, par ZOMETA à 4 mg, et AREDIA (pamidronate) à 90 mg lors des essais cliniques portant sur l'hypercalcémie d'origine tumorale. Une toxicité de grade 4, toujours selon les CTC, a été signalée pour la créatininémie chez 0 %, et 1,0 % des patients ayant reçu, respectivement, ZOMETA à 4 mg et AREDIA (pamidronate) à 90 mg.

On trouve dans le Tableau 1 ci-après les effets indésirables signalés lors des essais sur l'hypercalcémie d'origine tumorale et considérés comme liés au traitement.

Tableau 1 Effets indésirables liés au traitement signalés lors des essais cliniques sur l'hypercalcémie d'origine tumorale

	ZOMETA à 4 mg % (n = 86)	AREDIA à 90 mg % (n = 103)
Fièvre	7,0	9,7
Hypocalcémie	5,8	1,9
Hypophosphatémie	3,5	1,0
Nausées	1,2	1,0
Prurit	1,2	0
Douleurs osseuses	1,2	1,0
Hypomagnésémie	1,2	0
Altération du goût	1,2	0

Tableau 1 Effets indésirables liés au traitement signalés lors des essais cliniques sur l'hypercalcémie d'origine tumorale

	ZOMETA à 4 mg % (n = 86)	AREDIA à 90 mg % (n = 103)
Soif	1,2	0
Pancytopénie	1,2	0
Arthralgie	1,2	0
Bradycardie	1,2	0
Confusion	1,2	0
Fatigue	1,2	0
Hallucination	1,2	0
Vomissements	1,2	0
Douleurs thoraciques	1,2	0

Métastases osseuses associées aux tumeurs solides et lésions ostéolytiques associées au myélome multiple essais cliniques

Les données sur les effets indésirables relativement aux métastases osseuses associées aux tumeurs solides et aux lésions ostéolytiques associées au myélome multiple se fondent sur la phase principale et la phase de prolongation des 3 études de base contrôlées menées dans cette indication (voir les sections **PHARMACOLOGIE** et **ESSAIS CLINIQUES**). Ces essais regroupaient 2 042 patients évaluable sur le plan de l'innocuité qui ont reçu soit ZOMETA à 4 mg, AREDIA à 90 mg ou un placebo. Au nombre des 2 042 patients ayant été admis à la phase principale des essais, 969 ont terminé la phase principale, 619 ont été admis à la phase de prolongation sur l'innocuité et 347 ont poursuivi la phase de prolongation jusqu'à la fin. La durée médiane de l'exposition à ZOMETA à 4 mg (phase principale et phase de prolongation) s'est établie comme suit : 10,5 mois pour les sujets atteints d'un cancer de la prostate, 12,8 mois pour les sujets atteints d'un cancer du sein et d'un myélome multiple et 4,0 mois pour les sujets atteints d'un cancer du poumon et les sujets porteurs de tumeurs solides d'un autre type. La durée médiane de l'exposition à ZOMETA à 4 mg (phase principale et phase de prolongation) s'est établie comme suit : 11,8 mois pour les sujets atteints d'un cancer de la prostate, 13,9 mois pour les sujets atteints d'un cancer du sein et d'un myélome multiple et 5,7 mois pour les sujets atteints d'un cancer du poumon et les sujets porteurs d'un autre type de tumeurs solides (voir la section **ESSAIS CLINIQUES**).

En général, ZOMETA a été bien toléré dans toutes les études portant sur différents types de tumeurs chez les patients présentant des métastases osseuses et chez les porteurs d'un myélome multiple. La proportion de patients ayant éprouvé des effets indésirables et ayant obtenu des résultats anormaux de grade 3 et de grade 4 aux analyses de laboratoire était semblable dans le groupe de traitement par ZOMETA et le groupe de traitement par AREDIA (pamidronate).

Une toxicité de grade 3 (selon les *Common Toxicity Criteria* [CTC]) a été signalée pour la créatininémie chez 1,3 %, 1,5 % et 1,7 % des patients ayant reçu, respectivement, ZOMETA à 4 mg, AREDIA à 90 mg et le placebo. Une toxicité de grade 4, toujours selon les CTC, a été signalée pour la créatininémie chez 0,4 %, 0,4 % et 0 % des patients ayant reçu, respectivement, ZOMETA à 4 mg, AREDIA à 90 mg et le placebo.

Les effets indésirables le plus souvent signalés (par plus de 15 % des sujets) sont survenus à une fréquence semblable dans le groupe de traitement par ZOMETA, le groupe de traitement par

AREDIA et le groupe placebo, et la plupart de ces effets auraient pu être attribués à l'état pathologique sous-jacent ou au traitement anticancéreux. On trouve dans le Tableau 2 ci-après, présentés par terme retenu et par groupe de traitement, les effets indésirables qui se sont manifestés chez au moins 15 % des patients durant les essais sur les métastases osseuses, peu importe le lien qui existe entre eux et le traitement.

Tableau 2 Effets indésirables signalés fréquemment au cours de trois essais cliniques sur les métastases osseuses			
	ZOMETA à 4 mg n (%)	AREDIA à 90 mg n (%)	Placebo n (%)
Patients à l'étude			
N ^{bre} total de patients à l'étude	1 031 (100)	556 (100)	455 (100)
N ^{bre} total de patients ayant présenté un effet indésirable	1 015 (98,4)	548 (98,6)	445 (97,8)
Effet indésirable (terme retenu)			
Douleurs osseuses	55,2 %	56,8 %	62,4 %
Nausées	46,2 %	47,8 %	37,6 %
Fatigue	38,6 %	43,2 %	28,6 %
Anémie	33,4 %	31,5 %	28,1 %
Vomissements	32,3 %	32,9 %	26,8 %
Pyrexie	31,8 %	30,9 %	19,6 %
Constipation	31,0 %	29,1 %	38,2 %
Dyspnée (SAP)	27,4 %	27,9 %	23,5 %
Faiblesse	24,4 %	19,4 %	25,1 %
Diarrhée (SAP)	24,2 %	29,1 %	18,2 %
Myalgie	23,2 %	25,7 %	16,3 %
Anorexie	22,4 %	14,6 %	23,1 %
Toux	21,7 %	23,2 %	14,3 %
Arthralgie	21,0 %	23,6 %	16,0 %
Œdème des membres inférieurs	20,9 %	22,7 %	18,5 %
Aggravation du néoplasme malin	19,9 %	17,4 %	19,6 %
Céphalées (SAP)	18,5 %	26,8 %	11,0 %
Étourdissements (à l'exclusion du vertige)	17,5 %	16,4 %	12,7 %
Insomnie (NCA)	16,1 %	20,0 %	16,0 %
Perte de poids	15,9 %	9,0 %	13,4 %
Dorsalgie	15,1 %	19,1 %	8,8 %
Paresthésie (NCA)	14,5 %	15,3 %	7,7 %
Dépression (NCA)	14,2 %	17,1 %	10,8 %
Douleurs dans les membres	13,9 %	15,1 %	11,4 %

SAP : sans autre précision; NCA : non classifié ailleurs

Le type et la fréquence des effets indésirables observés au cours de ces études correspondaient en général à ceux auxquels on s'attend chez des patients atteints de cancer et présentant des métastases osseuses; bon nombre de ces patients suivaient un traitement antinéoplasique. À l'exception de la pyrexie, l'écart absolu entre la proportion de patients du groupe ZOMETA à 4 mg et celle du groupe placebo ayant éprouvé un ou plusieurs des effets indésirables fréquents n'a pas dépassé 10 %. La pyrexie, ou fièvre, peut survenir au cours d'une réaction aiguë lors de l'administration de bisphosphonates.

Au nombre des effets indésirables survenant moins fréquemment (chez moins de 15 % des sujets, quel que soit le groupe), mentionnons l'hypocalcémie signalée chez 4,7 %, 2,5 % et 0,7 % des patients ayant reçu, respectivement, ZOMETA à 4 mg, AREDIA et un placebo. Une hypokaliémie a été rapportée chez 9,7 %, 9,0 % et 4,8 % des patients ayant reçu, respectivement, ZOMETA à 4 mg, AREDIA et un placebo. L'apparition d'arthrite a été rapportée chez 2,42 %, 4,32 % et 3,08 % de ces patients, respectivement, et une enflure des articulations a été signalée chez 1,55 %, 2,88 % et 1,32 % des patients ayant reçu, respectivement, ZOMETA à 4 mg, AREDIA et un placebo.

Hypotension

Selon l'expérience acquise lors des essais cliniques, la fréquence des événements hypotensifs non graves est occasionnelle (entre 0,1 % et 1,0 %).

Détérioration de la fonction rénale

D'après une analyse groupée des résultats des épreuves de laboratoire obtenus au cours des trois essais visant l'homologation de ZOMETA pour le traitement du myélome multiple et des métastases osseuses associées aux cancers du sein, de la prostate et du poumon ainsi qu'à d'autres tumeurs solides, la détérioration rénale se définissait comme une augmentation de 44,2 µmol/L (0,5 mg/dL) chez les patients présentant au départ un taux normal de créatinine (< 123,76 µmol/L ou < 1,4 mg/dL) ou une augmentation de 88,4 µmol/L (1,0 mg/dL) chez les patients présentant au départ un taux anormal de créatinine (≥ 123,76 µmol/L ou ≥ 1,4 mg/dL). Le Tableau 3 ci-après présente les données relatives à la fréquence de la détérioration rénale chez les patients ayant reçu ZOMETA à 4 mg en perfusion de 15 minutes lors de ces essais.

Tableau 3 Pourcentage de patients ayant présenté une détérioration de la fonction rénale qui ont fait l'objet d'une répartition aléatoire après l'augmentation de la durée de la perfusion à 15 minutes

Population de patients/Taux initial de créatinine				
Myélome multiple et cancer du sein	ZOMETA à 4 mg		AREDIA à 90 mg	
	n/N	(%)	n/N	(%)
Normal	27/246	(11,0 %)	23/246	(9,3 %)
Anormal	2/26	(7,7 %)	2/22	(9,1 %)
Total	29/272	(10,7 %)	25/268	(9,3 %)
Tumeurs solides	ZOMETA à 4 mg		Placebo	
	n/N	(%)	n/N	(%)
Normal	17/154	(11 %)	10/143	(7 %)
Anormal	1/11	(9,1 %)	1/20	(5 %)
Total	18/165	(10,9 %)	11/163	(6,7 %)
Cancer de la prostate	ZOMETA à 4 mg		Placebo	
	n/N	(%)	n/N	(%)
Normal	12/82	(14,6 %)	8/68	(11,8 %)
Anormal	4/10	(40 %)	2/10	(20 %)
Total	16/92	(17,4 %)	10/78	(12,8 %)

Le risque de détérioration de la fonction rénale semblait lié à la durée de la participation à l'étude, que les patients aient reçu ZOMETA (4 mg en perfusion de 15 minutes), le placebo ou AREDIA.

Selon une analyse des données d'innocuité groupées des trois essais visant l'homologation de ZOMETA pour le traitement du myélome multiple et des métastases osseuses associées aux cancers du sein, de la prostate et du poumon et à d'autres tumeurs solides, la fréquence des effets indésirables (réactions indésirables) liés à la fonction rénale soupçonnés être liés à ZOMETA s'établissait comme suit : myélome multiple (3,2 %), cancer de la prostate (3,1 %), cancer du sein (4,3 %), cancer du poumon et autres tumeurs solides (3,2 %).

La répartition de la fréquence des effets indésirables associés à la chimiothérapie par type de chimiothérapie, implication rénale et groupe de traitement chez les patients faisant partie de la population soumise principalement à une évaluation de l'innocuité est présentée au Tableau 4. Tous les patients ayant reçu au moins un agent de chimiothérapie durant l'étude ont été pris en compte (mais non les patients ayant reçu uniquement des agents hormonaux). Chacun des agents de chimiothérapie a été classé dans l'une de trois catégories : excrétion rénale, néphrotoxicité ou absence d'implication rénale (Tableaux 4-1 et 4-2). Les agents qui sont à la fois excrétés par voie rénale et néphrotoxiques ont été placés dans la catégorie « néphrotoxicité ».

Par comparaison aux patients traités par des agents néphrotoxiques, on a observé chez les patients ayant reçu des médicaments excrétés par voie rénale mais non néphrotoxiques une fréquence semblable de nausées dans le groupe de ZOMETA et le groupe placebo. Les nausées étaient plus fréquentes dans le groupe de traitement par AREDIA avec les agents néphrotoxiques qu'avec les agents non néphrotoxiques mais excrétés par voie rénale. La fréquence des vomissements, de la stomatite et de l'anorexie était semblable dans tous les groupes de traitement, peu importe si les agents utilisés étaient excrétés par voie rénale ou étaient néphrotoxiques. On a observé une fréquence plus élevée d'alopécie dans tous les groupes traités par des médicaments néphrotoxiques par comparaison aux groupes traités par des médicaments excrétés par voie rénale.

Tableau 4 Répartition de la fréquence des effets associés à la chimiotoxicité (> 1 %) par implication rénale et groupe de traitement chez les patients ayant été traités par au moins un agent de chimiothérapie (patients évaluables sur le plan de l'innocuité)

Implication rénale[†]	ZOMETA à 4 mg	AREDIA à 90 mg	Placebo
Excrétion rénale			
Nombre de patients	221	163	76
Nombre total de patients ayant éprouvé un effet lié à la chimiotoxicité	161 (72,9 %)	100 (61,3 %)	54 (71,1 %)
Nausées	113 (51,1 %)	68 (41,7 %)	37 (48,7 %)
Vomissements (SAP) ¹	75 (33,9 %)	48 (29,4 %)	23 (30,3 %)
Anorexie	55 (24,9 %)	23 (14,1 %)	28 (36,8 %)
Diminution de l'appétit (SAP)	39 (17,6 %)	16 (9,8 %)	7 (9,2 %)
Stomatite	25 (11,3 %)	21 (12,9 %)	6 (7,9 %)
Alopécie	24 (10,9 %)	18 (11,0 %)	9 (11,8 %)
Malaise	6 (2,7 %)	3 (1,8 %)	5 (6,6 %)
Cachexie	4 (1,8 %)	1 (0,6 %)	3 (3,9 %)
Gingivite	3 (1,4 %)	3 (1,8 %)	0 (0,0 %)
Ulcérations buccales	3 (1,4 %)	2 (1,2 %)	0 (0,0 %)

Implication rénale[†]	ZOMETA à 4 mg	AREDIA à 90 mg	Placebo
Trouble gingival (SAP)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (1,3 %)
Malnutrition (SAP)	0 (0,0 %)	2 (1,2 %)	0 (0,0 %)
Pâleur	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (1,3 %)
Néphrotoxicité			
Nombre de patients	471	248	164
Nombre total de patients ayant éprouvé un effet lié à la chimiotoxicité	345 (73,2 %)	191 (77,0 %)	116 (70,7 %)
Nausées	249 (52,9 %)	136 (54,8 %)	73 (44,5 %)
Vomissements (SAP)	194 (41,2 %)	99 (39,9 %)	58 (35,4 %)
Anorexie	117 (24,8 %)	46 (18,5 %)	48 (29,3 %)
Alopécie	93 (19,7 %)	54 (21,8 %)	24 (14,6 %)
Diminution de l'appétit (SAP)	63 (13,4 %)	23 (9,3 %)	17 (10,4 %)
Stomatite	59 (12,5 %)	36 (14,5 %)	7 (4,3 %)
Malaise	18 (3,8 %)	10 (4,0 %)	8 (4,9 %)
Ulcérations buccales	13 (2,8 %)	5 (2,0 %)	1 (0,6 %)
Malnutrition (SAP)	6 (1,3 %)	2 (0,8 %)	1 (0,6 %)
Pâleur	6 (1,3 %)	2 (0,8 %)	2 (1,2 %)
Gingivite	5 (1,1 %)	2 (0,8 %)	0 (0,0 %)
Cachexie	3 (0,6 %)	0 (0,0 %)	4 (2,4 %)
Absence d'implication rénale			
Nombre de patients	0	1	0
Nombre total de patients ayant éprouvé un effet lié à la chimiotoxicité	0 (0 %)	1 (100 %)	0 (0 %)
Nausées	0 (0 %)	1 (100 %)	0 (0%)

[†]SAP : sans autre précision

[†]Chacun des agents de chimiothérapie a été classé dans l'une des trois catégories : excrétion rénale, néphrotoxicité et absence d'implication rénale (Tableaux 4-1 et 4-2)

Tableau 4-1 Liste des agents de chimiothérapie par implication rénale[†]

Néphrotoxicité	
Terme retenu	Terme retenu
Adriamycine + cyclophosphamide	M-VAC
Adriamycine + vincristine + méthotrexate	Méthotrexate
Aldesleukine	Méthotrexate sodique
Vaccin BCG	Mitomycine
Carboplatine	Oxaliplatine
Cisplatine	Paclitaxel
Cyclophosphamide	Raltitrexed
Cyclophosphamide + 5-FU + méthotrexate	Streptozocine
Cyclophosphamide + 5-FU + prednisolone	Strontium-89
Cyclophosphamide + doxorubicine + 5-FU	Taxol + carboplatine
Cyclophosphamide + épirubicine	Tégafur
Dacarbazine	Tégafur-uracile
Étanercept	Téniposide

Néphrotoxicité

Terme retenu	Terme retenu
Nitrate de gallium	Thalidomide
Gemcitabine	Thiotépa
Chlorhydrate de gemcitabine	Chlorhydrate de topotécan
Hydroxycarbamide	Trastuzumab
Ifosfamide	Carboplatine + étoposide
Interféron	CMF + dexaméthasone
Interféron alfa	CMF + tamoxifène
Interféron bêta	FAC + citrate de tamoxifène
Interféron gamma	Topotécan
Interféron SAP ¹	EVCMF
Interleukine-2	(épirubicine + vincr. + cycloph. + MTX + 5-FU)

¹ SAP : sans autre précision

[†] David S. Fischer, M.Tish Knobf, Henry J. Durivage. The Cancer Chemotherapy Handbook, 5^e édition. 1997

Tableau 4-2 Liste des agents chimiothérapeutiques par implication rénale[†]

Excrétion rénale

Terme retenu	Terme retenu
5-FU + folinate de calcium	Floxuridine
Adriamycine + 5-FU	Fluorouracile
Bétaméthasone	Formestane
Phosphate sodique de bétaméthasone	Irinotécan
Bléomycine	Chlorhydrate d'irinotécan
Sulfate de bléomycine	Lomustine
Busulfan	Melphalan
Capécitabine	Melphalan + prednisolone
Carmustine	Mitoxantrone
Cytarabine	Chlorhydrate de mitoxantrone
Daunorubicine	Chlorhydrate de tropisétro
Chlorhydrate de dexrazoxane	Vinblastine
Docétaxel	Sulfate de vinblastine
Doxorubicine	Vincristine
Chlorhydrate de doxorubicine	Sulfate de vincristine
Épirubicine	Vindésine
Chlorhydrate d'épirubicine	Vinorelbine
Étoposide	Bitartrate de vinorelbine
Exemestane	Ditartrate de vinorelbine
	Pirarubicine

[†] David S. Fischer, M.Tish Knobf, Henry J. Durivage. The Cancer Chemotherapy Handbook, 5^e édition. 1997

Métastases osseuses attribuables au cancer du sein : essai contrôlé par placebo mené chez des patientes japonaises

Dans le cadre d'une étude clinique contrôlée par placebo menée chez des patientes atteintes d'un cancer du sein et présentant des métastases osseuses, 227 patientes ont fait l'objet d'une évaluation portant sur l'innocuité (114 ont reçu ZOMETA^{MD} et 113, un placebo) (voir la section **ESSAIS CLINIQUES**). Le Tableau 5, ci-après, illustre les effets indésirables qui sont survenus plus fréquemment dans le groupe ZOMETA que dans le groupe placebo. La fréquence et le type

d'effets indésirables observés durant cette étude correspondaient généralement à ceux auxquels on s'attend chez les patientes atteintes d'un cancer avec métastases osseuses, dont bon nombre faisaient l'objet d'un traitement antinéoplasique concomitant.

Tableau 5 Effets indésirables signalés le plus fréquemment (fréquence > 10 %) et s'étant manifestés plus souvent dans le groupe ZOMETA que dans le groupe placebo

	ZOMETA à 4 mg	Placebo
	(n = 114)	(n = 113)
	n (%)	n (%)
Pyrexie	63 (55,3)	37 (32,7)
Malaise	51 (44,7)	36 (31,9)
Céphalées (SAP)	34 (29,8)	32 (28,3)
Hypoesthésie	28 (24,6)	22 (19,5)
Arthralgie	24 (21,1)	18 (15,9)
Dyspnée (SAP)	21 (18,4)	15 (13,3)
Douleur épigastrique	19 (16,7)	8 (7,1)
Leucopénie (SAP)	17(14,9)	16 (14,2)
Myalgie	15 (13,2)	13 (11,5)
Prurit (SAP)	13 (11,4)	12 (10,6)
Œdème des membres inférieurs	13 (11,4)	4 (3,5)
Anémie (SAP)	12 (10,5)	7 (6,2)
Douleur (SAP)	12 (10,5)	11 (9,7)

Ce tableau fait état du nombre de sujets ayant présenté au moins 1 effet indésirable de la catégorie en question.

SAP : sans autre précision

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés chez des patients traités par ZOMETA. Selon une vaste étude rétrospective du nombre de cas et des facteurs de risque d'ostéonécrose de la mâchoire chez les patients cancéreux recevant des bisphosphonates par voie intraveineuse (Hoff A. *et al.*, 2008), la fréquence a été plus élevée en présence de certains types de cancer, notamment le cancer du sein au stade avancé (1,2 %) et le myélome multiple (2,4 %), que dans l'ensemble de la population étudiée (0,72 %). La majorité des cas signalés étaient associés à des interventions dentaires invasives (telles que l'extraction d'une dent, une chirurgie dentaire ou un trauma local y compris des lésions dues à un mauvais ajustement des prothèses dentaires) ou encore à une maladie périodontale. De nombreux patients atteints d'ostéonécrose de la mâchoire présentaient également des signes d'infection locale, comme l'ostéomyélite (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur, Ostéonécrose, Ostéonécrose de la mâchoire**).

Des cas d'ostéonécrose d'autres parties du corps (comme le fémur, la hanche, l'humérus, le conduit auditif externe, le tibia, les côtes, la colonne vertébrale, le genou et les os métatarsiens) ont également été signalés chez des patients traités par ZOMETA (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur, Ostéonécrose, Ostéonécrose d'autres parties du corps**).

Des cas de réaction/choc anaphylactique, de fibrillation auriculaire, d'hypotension entraînant une syncope ou un collapsus circulatoire (principalement chez des patients qui présentaient des

facteurs de risque sous-jacents), de somnolence, d'uvéïte, d'épisclérite, de sclérite, d'inflammation de l'orbite, de réactions d'hypersensibilité comme des cas de réaction allergique grave, de bronchospasme, de pneumopathie interstitielle et d'urticaire, de douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires graves et pouvant être parfois débilantes, ainsi que des cas de fractures fémorales sous-trochantériennes et diaphysaires atypiques ont été signalés. Il y a eu des cas d'événements oculaires, de douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires et de pneumopathie interstitielle avec les bisphosphonates, y compris ZOMETA, et une récurrence à la reprise du traitement.

Il y a eu des rapports de pharmacovigilance concernant des cas d'arthrite et d'enflure des articulations survenus au cours d'une réaction aiguë lors de l'emploi de ZOMETA.

On a signalé des cas d'hypocalcémie chez des patients traités par ZOMETA lors d'essais cliniques et dans le cadre de pharmacovigilance effectuée après la commercialisation du médicament. Un allongement de l'intervalle QTc et des effets indésirables d'origine neurologique (notamment des convulsions, des engourdissements et de la tétanie) liés à des cas d'hypocalcémie grave ont été signalés. En outre, des arythmies cardiaques ont été signalées en présence de cas d'hypocalcémie grave. Des cas d'hypocalcémie grave ayant nécessité une hospitalisation ont été signalés. Dans certains cas, l'hypocalcémie a mis la vie des personnes atteintes en danger. Le temps écoulé entre la première injection d'acide zolédronique et la première survenue des effets indésirables neurologiques ou cardiaques liées à l'hypocalcémie variait entre un jour et plusieurs mois.

Des données probantes viennent appuyer l'existence d'une relation de cause à effet entre l'hypocalcémie et le traitement par l'acide zolédronique, lesquelles se fondent sur la relation temporelle ainsi que la prolongation de l'intervalle QTc et les événements d'ordre neurologique qui sont secondaires à l'hypocalcémie.

Au cours des essais cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance, des cas graves de syndrome de Fanconi acquis ont été rapportés chez des patients traités par ZOMETA (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal**).

Certains effets indésirables au médicament ont été spontanément signalés (voir ci-dessus). Comme il s'agit d'événements rapportés à titre volontaire par une population de patients de taille imprécise, il n'est pas toujours possible d'évaluer leur fréquence avec fiabilité ni d'établir un lien causal formel entre leur survenue et l'exposition à ZOMETA.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'acide zolédronique ne subit pas de métabolisme systémique et n'influence pas in vitro les enzymes du cytochrome P₄₅₀ humain. L'acide zolédronique ne se lie pas dans une proportion importante aux protéines plasmatiques (liaison d'environ 55 %) et, par conséquent, les interactions résultant du déplacement de médicaments se liant fortement aux protéines sont peu probables.

Interactions médicament-médicament

L'administration concomitante de thalidomide (100 mg, 1 fois par jour, durant 14 jours, puis 200 mg par la suite) avec ZOMETA (4 mg administrés en une perfusion de 15 minutes) au cours

d'une étude de phase III n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de l'acide zolédronique ou la clairance de la créatinine chez les patients atteints d'un myélome multiple.

La prudence s'impose en cas d'utilisation concomitante de ZOMETA et d'autres médicaments susceptibles d'avoir des effets néphrotoxiques (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Interactions médicamenteuses**).

La prudence est de mise lorsque ZOMETA est administré en concomitance avec un aminoside, la calcitonine ou un diurétique de l'anse, étant donné que ces médicaments peuvent avoir des effets additifs sur le risque d'hypocalcémie (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Interactions médicamenteuses**).

On a mis en évidence une interaction entre ZOMETA et des agents anti-angiogéniques utilisés en concomitance dans certains cas d'ostéonécrose de la mâchoire. Des analyses rétrospectives indiquent que l'incidence de l'ostéonécrose de la mâchoire augmente chez les patients traités par des bisphosphonates et des agents anti-angiogéniques pris en concomitance.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

On doit vérifier la fonction rénale chez tous les patients avant l'administration de chaque dose de ZOMETA (acide zolédronique pour injection). La dose du médicament devra être réduite en présence d'insuffisance légère ou modérée (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique**). L'emploi de ZOMETA n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, texte encadré **Mises en garde et précautions importantes**, et **Populations particulières, Insuffisance rénale**).

Il importe de mesurer le taux sérique de calcium avant l'administration de chaque dose de ZOMETA. La prise de ZOMETA est contre-indiquée chez les patients dont on n'a pas corrigé l'hypocalcémie au moment de la perfusion (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**).

Les patients doivent être bien hydratés avant et après l'administration de ZOMETA.

Insuffisance rénale : ZOMETA est excrété exclusivement par les reins et le risque d'effets indésirables pourrait augmenter chez les patients dont la fonction rénale est altérée.

ZOMETA n'a pas été mis à l'essai chez des patients présentant une insuffisance rénale grave (définie au cours des essais cliniques par les valeurs suivantes : créatinine sérique > 400 µmol/L ou > 4,5 mg/dL chez les patients atteints d'hypercalcémie d'origine tumorale; et créatinine sérique > 265 µmol/L ou > 3,0 mg/dL chez les patients porteurs de métastases osseuses découlant de tumeurs solides et de lésions ostéolytiques associées au myélome multiple; caractérisée au cours des études de pharmacocinétique par une clairance de la créatinine < 30 mL/min au départ). C'est pourquoi on n'en recommande pas l'utilisation chez cette population de patients (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques**).

Insuffisance hépatique : Comme on ne dispose que de données cliniques limitées à l'égard des patients présentant une insuffisance hépatique, on ne peut pas formuler de recommandations posologiques visant cette population.

Posologie recommandée et modification posologique

Hypercalcémie d'origine tumorale

La dose recommandée de ZOMETA dans l'hypercalcémie (concentration de calcium sérique ajustée en fonction de l'albumine : $\geq 3,0$ mmol/L [12 mg/dL]) se situe à 4 mg et elle doit être administrée en une seule perfusion intraveineuse d'au moins 15 minutes suivant les modalités courantes de réhydratation.

Concentration de calcium sérique ajustée en fonction de l'albumine (CSC, mmol/L) =
 $tCa + 0,02$ (médiane de l'éventail du taux d'albumine – albumine mesurée).

Avant d'instituer le traitement par ZOMETA, 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.

Si l'on obtient une réponse complète ou partielle lors du traitement initial, mais que la calcémie ne revient pas à la normale ou ne demeure pas normale par la suite, on pourra traiter de nouveau le patient au moyen de ZOMETA à 4 mg. Cependant, aucune étude prospective n'a permis d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un second traitement par ZOMETA à 4 mg chez les patients atteints d'hypercalcémie d'origine tumorale. Il est recommandé d'attendre au moins une semaine avant de reprendre le traitement pour laisser à la dose initiale le temps d'agir pleinement. De plus, **seuls** les patients pouvant tolérer l'intervention courante de réhydratation (qui consiste à administrer de 3 à 5 L de liquides par jour et plus de 400 mEq de chlorure de sodium par jour) peuvent être traités de nouveau. Chez les patients ayant besoin d'une reprise de traitement, l'azote uréique du sang et la créatininémie, de même que le risque de détérioration de la fonction rénale, doivent être évalués avant toute nouvelle administration (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Adaptation posologique : insuffisance rénale légère ou modérée

Il est déconseillé de réduire la dose dans les cas d'hypercalcémie d'origine tumorale s'accompagnant d'insuffisance rénale légère ou modérée.

Métastases osseuses associées aux tumeurs solides et lésions ostéolytiques associées au myélome multiple

La dose recommandée de ZOMETA dans le traitement des patients présentant des lésions osseuses métastatiques confirmées découlant de tumeurs solides et dans celui des patients présentant des lésions ostéolytiques associées au myélome multiple dont la ClCr est > 60 mL/min s'établit à 4 mg. Cette dose doit être administrée toutes les 3 à 4 semaines en une seule perfusion intraveineuse d'au moins 15 minutes. Les patients devant suivre un traitement antinéoplasique doivent prendre ZOMETA avant ou après ce traitement. Les patients devront prendre quotidiennement, par voie orale, un supplément de calcium de 500 mg ainsi qu'une multivitamine contenant au moins 400 UI de vitamine D. Dans le cas des patients qui présentent des antécédents d'hypercalcémie ou chez

qui une hypercalcémie se déclare durant le traitement par les suppléments de calcium et de vitamine D, on conseille de mettre fin à la prise du calcium et de la vitamine D.

ZOMETA a été utilisé en association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine, le paclitaxel, l'anastrozole, le melphalan et le tamoxifène. Il a été administré, à une moindre fréquence, en association avec le docétaxel, le dexaméthasone, la prednisone, le carboplatine, le létrozole, la vinorelbine, le cisplatine et la gemcitabine.

Adaptation posologique : insuffisance rénale légère ou modérée

Lors d'études cliniques, on a administré ZOMETA à des patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée présentant des métastases osseuses découlant de tumeurs solides et des lésions ostéolytiques associées au myélome multiple. Ces sujets étaient exposés à un plus grand risque de détérioration de la fonction rénale que les sujets dont la fonction rénale était normale. Par conséquent, s'il faut administrer ZOMETA en présence d'insuffisance rénale légère ou modérée (caractérisée par une ClCr s'inscrivant au départ entre 30 et 60 mL/min), il convient de réduire la dose. Les recommandations posologiques suivantes se fondent sur les résultats d'études de pharmacocinétique. Cela dit, aucune étude clinique prospective n'a permis d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une posologie ainsi corrigée.

Le Tableau ci-après fait état des doses initiales de ZOMETA recommandées chez les patients dont la fonction rénale est compromise (insuffisance rénale légère ou modérée). Le calcul des doses se fonde sur des données pharmacocinétiques, dans le but de parvenir à une ASC (aire sous la courbe) équivalente à celle qu'on obtient chez les patients affichant une ClCr de 75 mL/min (voir la section : **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale**). La clairance de la créatinine est calculée au moyen de la formule de Cockcroft-Gault† :

$$\dagger \text{ClCr (mL/min)} = \frac{1,2 [140 - \text{âge (années)}] \times [\text{poids corporel total (kg)}] \{ \text{multiplier la valeur par 0,85 chez la femme} \}}{\text{créatininémie } (\mu\text{mol/L})}$$

Clairance de la créatinine au départ (mL/min)	Dose recommandée de ZOMETA‡
> 60	4,0 mg
50 – 60	3,5 mg
40 – 49	3,3 mg
30 – 39	3,0 mg

‡Doses calculées en fonction d'une ASC cible de 0,66 (mg•h/L) (ClCr = 75 mL/min)

Durant le traitement, la créatininémie doit être mesurée avant chaque administration de ZOMETA, et le traitement doit être suspendu en présence d'une détérioration de la fonction rénale. Lors des études cliniques, la détérioration de la fonction rénale a été définie comme suit :

- Chez les patients présentant au départ un taux normal de créatinine (< 123 µmol/L ou < 1,4 mg/dL), une augmentation de 44 µmol/L ou de 0,5 mg/dL
- Chez les patients présentant au départ un taux anormal de créatinine (> 123 µmol/L ou > 1,4 mg/dL), une augmentation de 88 µmol/L ou de 1,0 mg/dL

Durant les études cliniques, on n'a repris le traitement par ZOMETA que lorsque la créatinine revenait à une valeur se situant à plus ou moins 10 % de la valeur mesurée au départ. Le traitement

par ZOMETA doit être rétabli à la même dose que celle qui était administrée au moment où celui-ci a été interrompu.

Durant le traitement par ZOMETA, il convient d'exercer une surveillance adéquate de la fonction rénale. Les patients qui présentent une détérioration manifeste de la fonction rénale doivent faire l'objet d'une évaluation appropriée, et il convient de soupeser chez eux les risques par rapport aux avantages éventuels.

Administration

Reconstitution

Méthode de préparation

ZOMETA en concentré

Les flacons de ZOMETA en concentré renferment une quantité supplémentaire de liquide de sorte à permettre le prélèvement de 5 mL de concentré (équivalent à 4 mg d'acide zolédronique pour injection). Le contenu des flacons doit être aspiré au moyen d'une seringue stérile. Le concentré doit être dilué immédiatement dans 100 mL de chlorure de sodium à 0,9 % p/v injectable, USP, ou de dextrose à 5 % p/v injectable, USP, stérile. Éviter de conserver le concentré non dilué dans une seringue, afin d'en prévenir l'injection accidentelle. Jeter tout reste de concentré.

Doses réduites pour les patients dont la clairance de la créatinine mesurée au départ est inférieure ou égale à 60 mL/min : retirer le volume approprié de concentré ZOMETA (5 mL) en suivant les directives ci-dessous :

- 4,4 mL pour une dose de 3,5 mg;
- 4,1 mL pour une dose de 3,3 mg; et
- 3,8 mL pour une dose de 3,0 mg.

Le concentré qui a été ainsi prélevé doit être dilué dans 100 mL de chlorure de sodium à 0,9 % p/v injectable, USP, ou de dextrose à 5 % p/v injectable, USP, stérile. Cette dose doit être administrée en une seule perfusion intraveineuse d'au moins 15 minutes.

Incompatibilité

ZOMETA ne doit pas être mélangé à des solutions injectables contenant du calcium ou d'autres cations bivalents, comme le soluté de Ringer, ni être mis en contact avec elles et doit être administré par perfusion simple d'une durée minimale de 15 minutes dans une tubulure indépendante de tout autre agent.

Lors d'études portant sur des bouteilles de verre de même que sur plusieurs types de sacs et de tubulures pour perfusion en chlorure de polyvinyle, en polyéthylène et en polypropylène (remplis d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % p/v ou de glucose à 5 % p/v), on n'a noté aucun signe d'incompatibilité avec ZOMETA.

Stabilité de la solution diluée

Après la reconstitution et la dilution dans des conditions aseptiques, il est préférable d'utiliser le produit immédiatement. Si elle n'est pas administrée immédiatement après la dilution, la solution doit être conservée à une température de 2 à 8 °C en vue d'en préserver l'intégrité microbiologique. Si elle est réfrigérée, la solution doit être ramenée à la température ambiante avant d'être administrée. Le délai écoulé entre la dilution, la conservation entre 2 et 8 °C et la fin de la perfusion ne doit pas excéder 24 heures.

ZOMETA ne doit être administré que par voie intraveineuse.

Remarque : Toute solution destinée à l'usage parentéral doit faire l'objet d'un examen visuel avant l'administration, afin de vérifier qu'elle est exempte de particules, et qu'il n'y a pas de décoloration, dans la mesure où le contenant et la solution permettent cette vérification.

Conserver le concentré ZOMETA à la température ambiante (de 15 à 30 °C).

SURDOSAGE

L'expérience clinique relative au surdosage aigu lié à ZOMETA (acide zolédronique pour injection) est limitée à ce jour. On a administré à 2 patients, par erreur, 32 mg de ZOMETA sur une période de 5 minutes. Aucune manifestation toxique, ni clinique ni biologique, n'a été notée chez ces patients. Pour corriger une hypocalcémie pertinente du point de vue clinique, on administrera du gluconate de calcium par voie intraveineuse.

Lors d'un essai en mode ouvert portant sur l'administration de ZOMETA à 4 mg à des patientes atteintes d'un cancer du sein, une femme a reçu par erreur une dose unique de 48 mg d'acide zolédronique. Deux jours après l'administration de cette dose excessive, la patiente a présenté un seul épisode d'hyperthermie (38°C), qui s'est résolu à l'arrêt du traitement. Les résultats de toutes les autres évaluations étaient normaux, et la patiente a obtenu son congé 7 jours après le surdosage.

Un sujet atteint d'un lymphome non hodgkinien a reçu ZOMETA à raison de 4 mg par jour durant 4 jours consécutifs, soit une dose totale de 16 mg. Le patient a présenté une paresthésie ainsi que des anomalies aux épreuves fonctionnelles hépatiques accompagnées d'une augmentation de la gamma-glutamyl-transférase (près de 100 U/L; la valeur exacte est inconnue). On ignore l'issue de ce cas.

Les patients qui ont reçu des doses plus élevées que celles qui sont recommandées doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, car une atteinte de la fonction rénale (notamment une insuffisance rénale) et une perturbation des concentrations sériques d'électrolytes (y compris du calcium, du phosphore et du magnésium) ont été observées.

Pour connaître la prise en charge d'un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La principale action pharmacologique de ZOMETA (acide zolédronique pour injection) est l'inhibition de la résorption osseuse. On ne comprend pas parfaitement le mécanisme d'antirésorption, mais on croit que plusieurs facteurs y contribuent. L'acide zolédronique s'accumule dans le tissu osseux, où il bloque la résorption de l'os minéralisé et du cartilage. L'acide zolédronique affiche, *in vitro*, un rapport très élevé entre l'inhibition recherchée de la résorption osseuse et les effets indésirables sur la minéralisation de l'os. *In vitro*, l'acide zolédronique inhibe l'activité ostéoclastique et déclenche l'apoptose des ostéoclastes, en plus de diminuer la formation des ostéoclastes et leur mobilisation dans le tissu osseux. L'acide zolédronique inhibe l'hyperactivité ostéoclastique et la résorption osseuse accélérée provoquées par divers facteurs stimulants d'origine tumorale. Lors d'études à long terme menées chez l'animal, l'acide zolédronique a inhibé, à des doses comparables aux doses recommandées en traitement de l'hypercalcémie, la résorption osseuse sans nuire à la formation ni à la minéralisation du tissu osseux, ni altérer les propriétés mécaniques de l'os.

En plus d'inhiber la résorption osseuse ostéoclastique, l'acide zolédronique a des effets antitumoraux directs sur des cellules humaines cultivées de myélome et de cancer du sein, inhibant leur prolifération et déclenchant leur apoptose. En outre, l'acide zolédronique inhibe la prolifération des cellules endothéliales humaines *in vitro* et est anti-angiogénique dans des modèles tumoraux animaux. *In vitro*, l'acide zolédronique réduit l'envahissement de la matrice extracellulaire par des cellules humaines de cancer du sein.

Des données précliniques suggèrent qu'à faible concentration micromolaire, l'acide zolédronique exerce *in vitro* une action cytostatique et pro-apoptotique à l'endroit de diverses lignées de cellules cancéreuses humaines (sein, prostate, poumon, vessie, myélome). Cette efficacité antitumorale peut être augmentée par l'emploi concomitant d'autres médicaments anticancéreux. Les données précliniques suggèrent également que l'acide zolédronique exerce un effet antiprolifératif à l'endroit des ostéoblastes fœtaux humains et qu'il en favorise la différenciation, une propriété qui pourrait se révéler pertinente dans le traitement des métastases osseuses associées au cancer de la prostate. Il a été démontré que l'acide zolédronique inhibait la prolifération des cellules endothéliales humaines *in vitro* et qu'il était anti-angiogénique *in vivo*. Utilisé à des concentrations picomolaires, l'acide zolédronique a démontré la propriété d'inhiber l'envahissement de la matrice extracellulaire par des cellules tumorales dans des modèles précliniques de cancer.

Pharmacodynamie

On a démontré, dans des essais cliniques portant sur l'hypercalcémie d'origine tumorale, que l'effet de ZOMETA se caractérise par une diminution de la calcémie et de la calciurie. Après 4 jours, le pourcentage de patients affichant une normalisation de la calcémie était plus élevé dans les groupes traités par ZOMETA à 4 mg et à 8 mg (45 % et 56 %, respectivement) que dans le groupe traité par AREDIA (pamidronate) à 90 mg (33 %).

Hypercalcémie d'origine tumorale

L'hypercalcémie d'origine tumorale, ou « hypercalcémie maligne », et le cancer métastatique des os se caractérisent, sur le plan physiopathologique, par une hyperactivité ostéoclastique donnant

lieu à une résorption osseuse excessive. La libération excessive de calcium dans le sang consécutive à la résorption osseuse amène une polyurie et des troubles gastro-intestinaux accompagnés d'une déshydratation progressive et d'une chute du taux de filtration glomérulaire. On observe alors un accroissement de la résorption rénale du calcium, d'où une hypercalcémie générale s'aggravant progressivement. Pour traiter l'hypercalcémie, on doit absolument corriger la résorption osseuse excessive et réhydrater le patient au moyen d'un apport hydrique suffisant.

La plupart du temps, l'hypercalcémie d'origine tumorale frappe les patients souffrant d'un cancer du sein, d'un épithélioma épidermoïde des poumons, de la tête et du cou, d'un hypernéphrome et de certains cancers hématologiques tels le myélome multiple et certains lymphomes. En outre, l'hypercalcémie représente une complication métabolique fréquente de certains cancers moins courants, notamment les tumeurs intestinales sécrétant des peptides vasoactifs et les cholangiomes. Les patients atteints d'hypercalcémie d'origine tumorale peuvent, de façon générale, être répartis en deux groupes, selon le mécanisme physiopathologique en cause.

Dans l'hypercalcémie d'origine humorale, la tumeur produit des facteurs – telle la protéine apparentée à la parathormone – qui, empruntant la circulation générale, activent les ostéoclastes et stimulent la résorption osseuse. L'hypercalcémie d'origine humorale survient habituellement dans les cas d'épithélioma épidermoïde des poumons, de la tête et du cou ou de cancers génito-urinaires tels que l'hypernéphrome ou le cancer des ovaires. Dans ce type d'hypercalcémie, les métastases osseuses peuvent être très peu nombreuses, voire inexistantes.

L'envahissement étendu du tissu osseux par des cellules tumorales peut également entraîner une hypercalcémie, à cause de substances libérées par une tumeur localisée qui stimulent la résorption osseuse ostéoclastique. Parmi les cancers souvent associés à une hypercalcémie locale, notons le cancer du sein et le myélome multiple.

En présence d'une hypercalcémie d'origine tumorale, le taux sérique de calcium total ne reflète pas toujours la gravité de l'hypercalcémie, parce qu'il existe souvent une hypoalbuminémie concomitante. On devrait idéalement se fonder sur le taux de calcium ionisé pour diagnostiquer l'hypercalcémie et surveiller son évolution, mais, en règle générale, ce n'est pas là une donnée qu'on peut obtenir facilement et rapidement. C'est pourquoi, dans bien des cas, on corrige la calcémie totale en fonction du taux d'albumine au lieu de mesurer le calcium ionisé ; plusieurs nomogrammes peuvent être utilisés à cette fin (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Métastases osseuses associées aux tumeurs solides et lésions ostéolytiques associées au myélome multiple

Les métastases et les lésions osseuses de type ostéolytique s'observent le plus souvent chez les patients qui sont atteints d'un myélome multiple, d'un cancer du sein, d'un cancer du poumon non à petites cellules ou d'un hypernéphrome, ou qui présentent d'autres types de tumeurs solides. Les lésions osseuses associées aux métastases provoquées par le cancer de la prostate sont habituellement de type ostéoblastique, contrairement à celles qui sont associées à d'autres formes de cancer, qui sont habituellement de type ostéolytique ou à la fois ostéolytique et ostéoblastique. L'adénome prostatique se propage le plus souvent dans les régions bien vascularisées du squelette, comme la colonne vertébrale, les côtes, le crâne et les extrémités proximales des os longs. On pense depuis longtemps que les cellules porteuses du cancer de la prostate accèdent à la colonne

vertébrale et aux côtes par l'intermédiaire du plexus veineux de Batson, un réseau de basse tension et de haut volume de veines vertébrales qui rejoignent les veines intercostales.

Chez les patients qui présentent des signes manifestes de destruction squelettique d'origine ostéolytique et ostéoblastique, ces altérations osseuses peuvent provoquer des douleurs osseuses intenses, pour lesquelles la radiothérapie et (ou) l'administration d'analgésiques narcotiques apportent un soulagement symptomatique. Ces altérations peuvent également causer des fractures pathologiques de l'os au niveau des structures axiales et appendiculaires. Les fractures du squelette axial atteignant le plateau vertébral peuvent provoquer une compression médullaire ou un affaissement des vertèbres, entraînant des complications neurologiques importantes. Des épisodes d'hypercalcémie peuvent également survenir.

Pharmacocinétique

Résumé : On a administré des perfusions uniques ou multiples (tous les 28 jours) de 2, de 4, de 8 ou de 16 mg de ZOMETA, d'une durée de 5 ou de 15 minutes, à 64 patients atteints d'un cancer et présentant des métastases osseuses. La diminution de la concentration plasmatique de l'acide zolédronique après la perfusion est conforme à un processus triphasique démontrant une baisse rapide des concentrations maximales à la fin de la perfusion à $< 1\%$ de la C_{\max} 24 heures après la perfusion. On a observé une demi-vie alpha ($t_{1/2\alpha}$) de 0,24 heure et une demi-vie bêta ($t_{1/2\beta}$) de 1,87 heure lors des phases initiales de l'élimination du médicament. Par la suite, on a noté de très faibles concentrations plasmatiques qui se sont maintenues durant une longue période, soit du 2^e au 28^e jour ayant suivi la perfusion, puis une demi-vie terminale ($t_{1/2\gamma}$) de 146 heures. L'aire sous la courbe concentration plasmatique-temps (ASC_{0-24h}) de l'acide zolédronique est liée à la dose de façon linéaire. L'accumulation d'acide zolédronique après un schéma posologique de 3 cycles de traitement tous les 28 jours était faible, puisque le ratio moyen d' ASC_{0-24h} par rapport au 1^{er} cycle s'établissait, respectivement, à $1,13 \pm 0,30$ et $1,16 \pm 0,36$ pour les 2^e et 3^e cycles.

Distribution : Des études in vitro et ex vivo ont démontré une faible affinité de l'acide zolédronique envers les composantes cellulaires du sang humain (le rapport moyen entre les concentrations sanguine et plasmatique est de 0,59 pour des concentrations comprises entre 30 ng/mL et 5000 ng/mL), ainsi qu'une faible liaison aux protéines plasmatiques humaines (sa fraction libre variant de 60 % après l'administration d'une dose de 2 ng/mL à 77 % après celle d'une dose de 2000 ng/mL).

Biotransformation/métabolisme : L'acide zolédronique n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P₄₅₀ humain in vitro. Par ailleurs, l'acide zolédronique ne subit pas de biotransformation.

Excrétion : Lors d'études menées chez l'animal, $< 3\%$ de la dose administrée par voie intraveineuse s'est retrouvée dans les fèces, le reste ayant été récupéré dans l'urine ou absorbé par les os, ce qui indique que le médicament est éliminé, intact, par voie rénale. Chez un patient cancéreux présentant des métastases osseuses et ayant reçu par voie intraveineuse une dose de 20 nCi d'acide zolédronique marqué au ¹⁴C, la radioactivité excrétée dans l'urine correspondait strictement au médicament inchangé.

Chez 64 patients cancéreux présentant des métastases osseuses, on a récupéré en moyenne $39 \pm 16\%$ (\pm é.-t.) de la dose administrée dans l'urine dans un délai de 24 heures, et seules des traces de médicament ont été relevées dans l'urine après le 2^e jour. Le pourcentage cumulatif de médicament excrété dans l'urine durant la période allant de 0 à 24 heures était indépendant de la

dose. La portion de médicament non récupérée dans l'urine entre 0 et 24 heures et représentant, croit-on, le médicament fixé au tissu osseux, est lentement relâché pour rejoindre de nouveau la circulation générale, ce qui explique la longue période de faible concentration plasmatique du 2^e au 28^e jour suivant l'administration. La clairance rénale de l'acide zolédronique, de 0 à 24 heures, s'est établie en moyenne à $3,7 \pm 2,0$ L/h (\pm é.-t.).

Linéarité ou non-linéarité du comportement : La clairance de l'acide zolédronique était raisonnablement indépendante de la dose et des variables démographiques, le poids corporel, le sexe et la race exerçant sur la clairance des effets se situant dans les limites de la variabilité observée entre les patients, qui s'établissait à 36 %.

Une augmentation de la durée de perfusion, la portant de 5 à 15 minutes, a entraîné une diminution de 30 % de la concentration d'acide zolédronique à la fin de la perfusion, mais n'a pas eu d'effet sur l'aire sous la courbe concentration plasmatique-temps.

Populations particulières et états pathologiques

On ne possède pas de données pharmacocinétiques chez les patients atteints d'hypercalcémie.

Pédiatrie : On ne possède pas de données pharmacocinétiques chez les enfants (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Gériatrie : L'âge n'a eu aucun effet sur le comportement pharmacocinétique de ZOMETA[®] chez les patients âgés de 38 à 84 ans atteints d'un cancer avec métastases osseuses.

Race : La pharmacocinétique de l'acide zolédronique administré à raison de 2, 4 et 8 mg a été évaluée dans le cadre d'une étude de phase I menée chez des patientes japonaises atteintes d'un cancer avec métastases osseuses.

À la suite de l'administration par voie intraveineuse d'une seule dose de ZOMETA (4 mg perfusés en 15 minutes), les patientes japonaises ont affiché une absorption générale du médicament significativement plus élevée comparativement aux patientes nord-américaines (ASC_{0-24h} , 47 %; C_{max} , 39 %) (voir le tableau ci-dessous). En revanche, l'absorption du médicament chez les hommes japonais s'est révélée comparable à celle qu'on observe dans la population nord-américaine, d'après les données limitées dont on dispose (n = 4 et 1, dans le cas de l'ASC et de la C_{max} , respectivement).

Comparaison de la pharmacocinétique du médicament dans les populations japonaise et nord-américaine (moyenne \pm écart-type)

	Japon		Amérique du Nord	
	Femmes (n = 14)	Hommes (n = 4 ou 1)	Femmes (n = 16)	Hommes (n = 29)
ASC_{0-24h} , ng-h/mL	154 \pm 38	118 \pm 40	114 \pm 22	100 \pm 32
C_{max} , ng-h/mL	111 \pm 22	64	87 \pm 20	77 \pm 28

Insuffisance hépatique : On ne possède pas de données pharmacocinétiques chez des patients présentant une insuffisance hépatique. ZOMETA n'étant pas éliminé par le foie, il se pourrait que la présence d'une insuffisance hépatique n'influe pas sur son comportement pharmacocinétique.

Insuffisance rénale : On possède des données pharmacocinétiques restreintes sur l'emploi de ZOMETA en présence d'une atteinte rénale grave (ClCr < 30 mL/min). Les études pharmacocinétiques ont été réalisées auprès de patients cancéreux (n = 64) présentant un état représentatif de la population clinique ciblée et dont les paramètres de la fonction rénale se situaient principalement entre la normale et l'insuffisance modérée (ClCr de 84 ± 29 mL/min [\pm é.-t.], en moyenne, avec éventail de 22 à 143 mL/min). Chez ces 64 patients, on a relevé une étroite corrélation entre la clairance rénale de l'acide zolédronique et la ClCr, la première équivalant à 75 ± 33 % (\pm é.-t.), en moyenne, de la seconde. La clairance de la créatinine est calculée au moyen de la formule de Cockcroft-Gault[†] (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**) :

$$^{\dagger}\text{ClCr (mL/min)} = \frac{1,2 [\text{140-âge (années)}] \times [\text{poids corporel total (kg)}] \{ \text{multiplier la valeur par 0,85 chez la femme} \}}{\text{créatininémie } (\mu\text{mol/L})}$$

Par comparaison aux patients présentant une fonction rénale normale (ClCr > 80 mL/min), on a observé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (ClCr de 50 à 80 mL/min) des augmentations de l'ASC de concentration plasmatique de 26 à 36 %, tandis que les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (ClCr de 30 à 50 mL/min) présentaient des augmentations de l'ASC de concentration plasmatique allant de 27 à 41 %. Cependant, il n'y a pas eu d'autres augmentations de l'exposition générale après l'administration de doses multiples chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Dans la population traitée, le lien observé entre la clairance de ZOMETA et la ClCr offre un algorithme pour la réduction de la dose en présence d'insuffisance rénale. On peut calculer la clairance systémique (CL) de ZOMETA chez un patient donné à partir de la clairance de ZOMETA observée dans cette population et de la ClCr du patient en question, selon la formule suivante : $\text{CL (L/h)} = 6,5 \times (\text{ClCr}/90)^{0,4}$. Cette formule peut servir à prévoir l'ASC de ZOMETA^{MD} chez les patients traités ($\text{CL} = \text{dose}/\text{ASC}_{0-4}$). Par suite de l'administration d'une dose de 4 mg de ZOMETA, l'ASC₀₋₂₄ moyenne chez les patients affichant une fonction rénale normale s'est établie à 0,42 mg/h/L, et l'ASC₀₋₄ calculée chez un patient dont la Cr était de 75 mL/min s'est établie à 0,66 mg/h/L.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver le concentré ZOMETA à la température ambiante (de 15 à 30 °C).

Après la reconstitution et la dilution dans des conditions aseptiques, il est préférable d'utiliser le produit immédiatement. Si elle n'est pas administrée immédiatement après la dilution, la solution doit être conservée à une température de 2 à 8 °C en vue d'en préserver l'intégrité microbiologique. Si elle est réfrigérée, la solution doit être ramenée à la température ambiante avant d'être administrée. Le délai écoulé entre la dilution, la conservation entre 2 et 8 °C et la fin de la perfusion ne doit pas excéder 24 heures. Jeter tout reste de solution. On ne doit utiliser la solution que si elle est claire, incolore et dépourvue de particules (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration**).

ZOMETA doit être gardé hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux domestiques.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ZOMETA est offert dans un flacon, sous forme de concentré. Chaque flacon de concentré ZOMETA contient 4 mg d'acide zolédronique, représentant 4,264 mg d'acide zolédronique monohydraté.

Offert en boîtes de 1 flacon.

Composition

ZOMETA en concentré

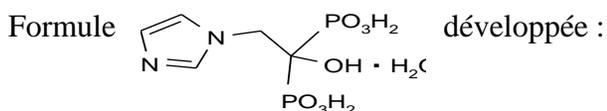
Chaque flacon de concentré ZOMETA à 5 mL contient 4 mg d'acide zolédronique en liquide concentré stérile, représentant 4,264 mg d'acide zolédronique monohydraté, et un léger surplus.
Ingrédients non médicinaux : 220 mg de mannitol, USP, à titre d'agent gonflant, citrate de sodium, USP, à titre d'agent de tamponnage et eau stérile pour injection.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom Propre :	Acide zolédronique
Nom chimique: imidazol-1-yl-	Acide phosphonique (1-Hydroxy-2-phosphonoéthyl) monohydraté
Formule moléculaire :	$C_5H_{10}N_2O_7P_2 \cdot H_2O$
Masse moléculaire :	290,11



Propriétés physicochimiques :

Description :	Poudre cristalline blanche
Solubilité :	Très soluble dans l'hydroxyde de sodium 0,1 N, peu soluble dans l'eau et dans l'acide chlorhydrique 0,1 N et presque insoluble dans les solvants organiques
pH :	Le pH d'une solution à 0,7 % d'acide zolédronique dans de l'eau est d'environ 2,0.

ESSAIS CLINIQUES

Hypercalcémie d'origine tumorale

On a mené, chez des patients atteints d'hypercalcémie d'origine tumorale, deux essais identiques. Lors de ces essais multicentriques, avec répartition aléatoire, à double insu et double placebo, on a comparé ZOMETA à 4 mg administré en perfusion de 5 minutes à AREDIA (pamidronate) à 90 mg administré en perfusion de 2 heures. **Remarque : on a démontré que l'administration de ZOMETA à 4 mg en une perfusion intraveineuse de 5 minutes accroît le risque de néphrotoxicité (mis en évidence par une augmentation de la créatininémie), laquelle peut évoluer vers l'insuffisance rénale. La fréquence de néphrotoxicité et d'insuffisance rénale est réduite lorsque ZOMETA à 4 mg est administré en une perfusion d'au moins 15 minutes (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).** L'hypercalcémie d'origine tumorale était définie par une calcémie corrigée (CC) $\geq 12,0$ mg/dL (3,00 mmol/L). Le paramètre d'efficacité principal était la proportion de patients ayant affiché une réponse complète, c'est-à-dire ayant vu leur CC descendre à un niveau $\leq 10,8$ mg/dL (2,70 mmol/L) dans un délai de 10 jours après la perfusion. Le traitement était considéré comme efficace si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % visant la proportion de patients ayant obtenu une réponse complète était > 70 %. Le groupe ZOMETA à 4 mg de chaque essai a satisfait à ce paramètre, mais pas le groupe AREDIA à 90 mg. En vue de comparer les effets de ZOMETA à ceux d'AREDIA, on a réuni les deux essais multicentriques sur l'hypercalcémie d'origine tumorale afin d'en analyser les résultats, examen qui avait été prévu dès le départ. Sur le plan statistique, le traitement par ZOMETA à 4 mg s'est révélé supérieur au traitement par AREDIA à 90 mg en ce qui touche la proportion de sujets ayant affiché une réponse complète les 7^e et 10^e jours. En outre, la CC s'est normalisée plus rapidement dans le groupe ZOMETA à 4 mg (soit au jour 7).

On a observé les taux de réponse ci-après (Tableau 6) :

Tableau 6 Proportion de sujets qui affichaient une réponse complète les 4^e, 7^e et 10^e jours – Essais regroupés sur l'hypercalcémie d'origine tumorale

	4 ^e jour	7 ^e jour	10 ^e jour
ZOMETA à 4 mg (n = 86)	45,3 % ($p = 0,104$)	82,6 % ($p = 0,005$)	88,4 % ($p = 0,002$)
AREDIA à 90 mg (n = 99)	33,3 %	63,6 %	69,7 %

Valeurs de p vs AREDIA à 90 mg selon le test de Cochran, Mantel-Haenzel après correction en fonction de la CC de départ

On s'est également intéressé à des paramètres d'efficacité secondaires, à savoir le délai de rechute et la durée de la réponse complète. Le délai de rechute était défini comme le temps (en jours) écoulé entre la perfusion du médicament et l'obtention de la dernière CC $\leq 11,6$ mg/dL (2,90 mmol/L). En l'absence de réponse complète chez un patient, on considérait que le délai de rechute s'établissait à 0 jour. La durée de la réponse complète était définie comme le temps (en jours) écoulé entre l'installation de la réponse complète et l'obtention de la dernière CC $\leq 10,8$ mg/dL (2,70 mmol/L). Dans le groupe traité par ZOMETA à 4 mg, le délai de rechute a été statistiquement plus long que dans le groupe AREDIA.

Tableau 7 Paramètres d'efficacité secondaires – Essais regroupés sur l'hypercalcémie d'origine tumorale

	ZOMETA à 4 mg			AREDIA à 90 mg	
	n	Médiane (jours)	Valeur de <i>p</i>	n	Médiane (jours)
Délai de rechute	86	30	0	99	17
Durée de la réponse complète	76	32	S.O.	69	18

Valeurs de *p* vs AREDIA à 90 mg selon le modèle de régression de Cox, après correction en fonction de la CC de départ

S.O. : Sans objet - La durée de la réponse complète n'a pas été analysée chez le sous-groupe de patients ayant affiché une réponse complète

Métastases osseuses associées aux tumeurs solides et lésions ostéolytiques associées au myélome multiple

Trois essais contrôlés avec répartition aléatoire portant sur l'emploi de ZOMETA ont été effectués chez des patients présentant des métastases osseuses découlant de tumeurs solides et des lésions ostéolytiques associées au myélome multiple. La durée prévue de traitement lors des études principales s'établissait comme suit: 15 mois pour le cancer de la prostate; 13 mois pour le cancer du sein et le myélome multiple et 9 mois pour le cancer du poumon et les autres types de tumeurs solides. En outre, chaque étude a fait l'objet d'une prolongation en vue de déterminer principalement l'innocuité d'une exposition à long terme à ZOMETA. Les patients ayant terminé avec succès la phase principale de l'étude avaient le choix de poursuivre le traitement durant un total de 24 mois (cancer de la prostate), de 25 mois (cancer du sein et myélome multiple) et de 21 mois (cancer du poumon et autres tumeurs solides). Pour ce qui est des études portant sur le cancer du sein et le myélome multiple, ainsi que sur le cancer du poumon et d'autres tumeurs solides, seules les données recueillies dans le cadre de la phase principale ont été prises en compte aux fins de l'évaluation de l'efficacité, un pourcentage élevé de patients de ces groupes ayant choisi de ne pas prendre part à la phase de prolongation.

Les essais ont été modifiés à deux reprises en raison de toxicité rénale. La durée de perfusion de ZOMETA a été augmentée, passant de 5 à 15 minutes. Une fois la durée de perfusion accrue chez tous les patients, mais tandis que se poursuivaient le traitement et le suivi, les patients faisant partie du groupe de traitement par ZOMETA à 8 mg sont passés à la dose de 4 mg. Les patients qui avaient reçu après répartition aléatoire ZOMETA à 8 mg ont été exclus de ces analyses.

On a effectué dans chacun des essais une évaluation des complications squelettiques, définies comme l'une des manifestations suivantes : fractures osseuses pathologiques (vertébrales ou non vertébrales), radiothérapie osseuse (incluant l'emploi de radio-isotopes), chirurgie des os ou compression médullaire et, dans le cas seulement de l'essai sur le cancer de la prostate, la modification du traitement antinéoplasique en raison de douleurs accrues. La proportion de patients présentant des complications squelettiques durant la phase principale de l'étude (paramètre d'efficacité principal), l'analyse des paramètres d'efficacité secondaire clés dont le délai avant l'apparition de la première complication squelettique (c.-à-d. risque relatif d'apparition de la première complication squelettique, les cas de mortalité n'ayant pas été pris en considération [les cas de mortalité ont été censurés]), ainsi que l'analyse de manifestations multiples figuraient au nombre des analyses prévues. Une analyse des manifestations multiples a été réalisée d'après le modèle Andersen-Gill afin d'évaluer l'effet global de ZOMETA sur la survenue de complications squelettiques. Cette analyse a pris en compte toutes les manifestations pertinentes sur le plan clinique présentées par les participants à l'étude et a examiné le nombre total de

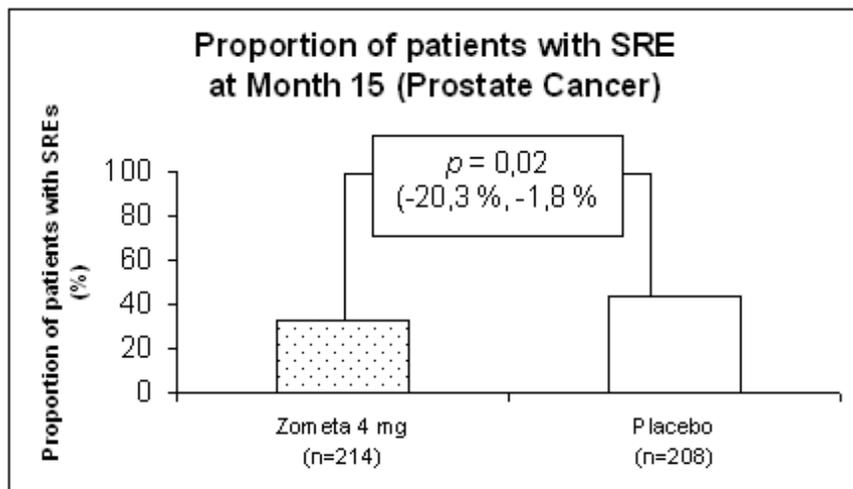
manifestations, de même que l'intervalle avant la survenue de chaque manifestation à partir du moment de la répartition aléatoire. Cela dit, l'analyse reposait sur des hypothèses exigeantes, et il est difficile d'évaluer si les données correspondent à ces hypothèses. Dans le cas de l'analyse de manifestations multiples, les manifestations qui se sont produites de façon rapprochée ont été comptabilisées comme une seule manifestation.

La radiothérapie osseuse et les fractures pathologiques ont été les complications squelettiques les plus fréquentes.

Métastases osseuses associées au cancer de la prostate

Lors d'une étude de phase III menée à double insu après répartition aléatoire, ZOMETA a été comparé à un placebo dans la prévention des complications squelettiques chez des patients atteints d'un cancer de la prostate accompagné de métastases osseuses. Au total, 422 patients (214 patients ont reçu ZOMETA à 4 mg et 208, un placebo) atteints d'une maladie osseuse métastatique associée au cancer de la prostate et présentant un taux d'antigène prostatique spécifique (APS) à la hausse malgré l'hormonothérapie, ont reçu, après répartition aléatoire, ZOMETA à 4 mg administré en perfusion de 15 minutes ou un placebo, toutes les 3 semaines. Le paramètre d'efficacité principal était la proportion de patients ayant présenté une complication squelettique après 15 mois. Les résultats obtenus au chapitre de la proportion de patients ayant présenté au moins une complication squelettique (33 % pour ZOMETA à 4 mg vs 44 % pour le placebo; $p = 0,02$, ce qui est significatif sur le plan statistique) a démontré la supériorité de ZOMETA par rapport au placebo (Figure 1).

Figure 1



Proportion de patients ayant présenté une complication squelettique après 15 mois (cancer de la prostate)

Proportion de patients ayant présenté une complication squelettique (%)

$p = 0,02$ (-20,3 %, -1,8 %)

Zometa à 4 mg (n = 214) Placebo (n = 208)

ZOMETA s'est révélé supérieur au placebo sur le plan du délai avant l'apparition de la première complication squelettique à 15 mois (risque relatif de 0,67; IC à 95 % : 0,49, 0,91; délai médian de 321 jours pour le placebo vs délai médian non atteint pour ZOMETA à 4 mg). ZOMETA a

démontré une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo en ce qui a trait au délai avant la survenue d'une fracture ($p = 0,01$).

En outre, au nombre des 146 patients (81 patients sous ZOMETA et 65 sous placebo) ayant terminé la phase principale de l'étude, 132 (74 patients sous ZOMETA et 58 sous placebo) ont accepté de prendre part à la phase de prolongation et 85 (49 patients sous ZOMETA et 36 sous placebo) l'ont terminée. Après 24 mois, la proportion de patients ayant présenté au moins une complication squelettique (parmi tous les sujets randomisés au départ) était significativement moins élevée dans le groupe traité par ZOMETA à 4 mg que dans le groupe placebo (38 % vs 49 %, respectivement; $p = 0,03$). Les valeurs de p n'ont pas été corrigées au moment des 2 analyses des paramètres d'évaluation. L'analyse de manifestations multiples a montré que durant l'étude, les patients atteints d'un cancer de la prostate ayant reçu ZOMETA à 4 mg ont affiché une réduction globale de 36 % du risque de complications squelettiques (risque relatif de 0,64; IC à 95 % : 0,485, 0,84; $p = 0,002$), par comparaison aux patients sous placebo. Le Tableau 8 ci-après fait état des résultats obtenus pour les paramètres d'efficacité secondaires clés.

Tableau 8 Résultats obtenus pour les paramètres d'efficacité secondaires clés (phase principale + phase de prolongation)

Patients atteints d'un cancer de la prostate				
	Toutes les complications squelettiques			
	Phase principale		Phase principale + phase de prolongation	
	ZOMETA 4 mg	Placebo	ZOMETA 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208
Délai avant la première CS				
Risque relatif (IC à 95 %) vs placebo	0,67 (0,49, 0,91)		0,68 (0,50, 0,91)	
Délai médian avant la CS [§] (jours)	NA ^{§§}	321	488	321
Valeur de p^{\dagger}	0,01		0,01	
Analyse de manifestations multiples				
Risque relatif (IC à 95 %) vs placebo	0,64 (0,47, 0,87)		0,64 (0,48, 0,84)	
Valeur de p^{\dagger}	0,004		0,002	

[§] Délai médian avant l'apparition de la première complication squelettique, les cas de mortalité n'étant pas pris en considération (les cas de mortalité ont été censurés)

^{§§} Non atteint

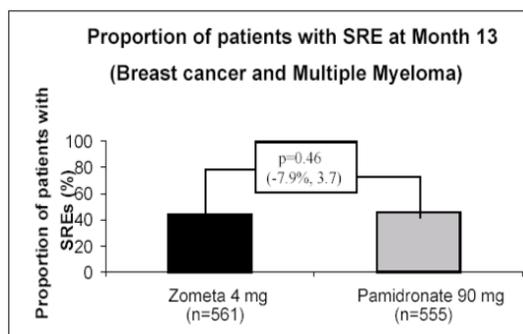
[†] Valeurs de p vs placebo selon le modèle de régression de Cox après stratification en fonction de la présence de métastases à distance lors du diagnostic initial

CS = complication(s) squelettique(s)

Métastases osseuses associées au cancer du sein et lésions ostéolytiques associées au myélome multiple

Un deuxième essai de phase III a été mené à double insu après répartition aléatoire dans le but de démontrer l'efficacité comparable de ZOMETA à 4 mg et d'AREDIA à 90 mg. Au total, 1 116 patients (561 patients sous ZOMETA à 4 mg et 555, sous AREDIA à 90 mg) atteints d'un myélome multiple de stade III selon la classification de Durie-Salmon ou d'un cancer du sein de stade IV accompagnés d'au moins une lésion osseuse ont reçu, toutes les 3 ou 4 semaines, ZOMETA à 4 mg en perfusion intraveineuse de 15 minutes ou AREDIA à 90 mg en perfusion intraveineuse de deux heures. Le paramètre d'efficacité principal était la proportion de patients ayant présenté au moins une complication squelettique après 13 mois. La proportion de patients ayant présenté une complication squelettique s'établissait à 44 % pour ZOMETA à 4 mg et à 46 % pour AREDIA^{MD} à 90 mg ($p = 0,46$) (Figure 2).

Figure 2



Proportion de patients ayant présenté une complication squelettique après 13 mois (cancer du sein et myélome multiple)

Proportion de patients ayant présenté une complication squelettique (%)

$p = 0,46$ (-7,9 %, 3,7)

Zometa à 4 mg (n = 561) Pamidronate à 90 mg (n = 555)

ZOMETA s'est révélé d'une efficacité comparable à celle d'AREDIA sur le plan de la proportion de patients ayant présenté une complication squelettique, selon une analyse de non-infériorité. En ce qui a trait au délai avant l'apparition d'une première complication squelettique, on n'a pas relevé de différence significative entre ZOMETA et AREDIA.

L'analyse de manifestations multiples a montré que les patients atteints d'un cancer du sein et d'un myélome multiple ayant reçu ZOMETA à 4 mg ont affiché une réduction globale de 11,5 % du risque de complications squelettiques (risque relatif de 0,88; IC à 95 % : 0,75, 1,05; $p = 0,15$), par comparaison aux patients ayant reçu AREDIA à 90 mg, durant la phase principale de l'étude. Le Tableau 9 ci-après présente les résultats obtenus pour les paramètres d'efficacité secondaires clés.

Tableau 9 Résultats obtenus pour les paramètres d'efficacité secondaires clés (phase principale)

Patients atteints d'un cancer du sein et d'un myélome multiple		
	Toutes les complications squelettiques	
	ZOMETA 4 mg	AREDIA 90 mg
N	561	555
Délai avant la première CS		
Risque relatif (IC à 95 %) vs AREDIA à 90 mg	0,91 (0,77, 1,09)	
Délai médian avant la CS [§] (jours)	373	363
Valeur de p^{\dagger}	0,32	
Analyse de manifestations multiples		
Risque relatif (IC à 95 %) vs AREDIA à 90 mg	0,88 (0,75, 1,05)	
Valeur de p^{\dagger}	0,15	

[§]Délai médian avant l'apparition de la première complication squelettique, les cas de mortalité n'étant pas pris en considération (les cas de mortalité ont été censurés)

[†]Valeurs de p vs AREDIA à 90 mg selon le modèle de régression de Cox après stratification en fonction du type de cancer

CS = complication(s) squelettique(s)

Par ailleurs, parmi les 690 patients (353 patients sous ZOMETA et 337 sous AREDIA) ayant terminé la phase principale de l'étude, 417 patients (212 patients sous ZOMETA et 205 sous AREDIA) ont accepté de prendre part à la phase de prolongation; 111 autres patients ont poursuivi le traitement par AREDIA administré en mode ouvert, qui constituait le traitement standard à ce moment-là. Au total, 246 patients (123 patients sous ZOMETA et 123 sous AREDIA) ont terminé la phase de prolongation; seules les données sur l'innocuité ont été rapportées dans le cadre de cette phase (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**).

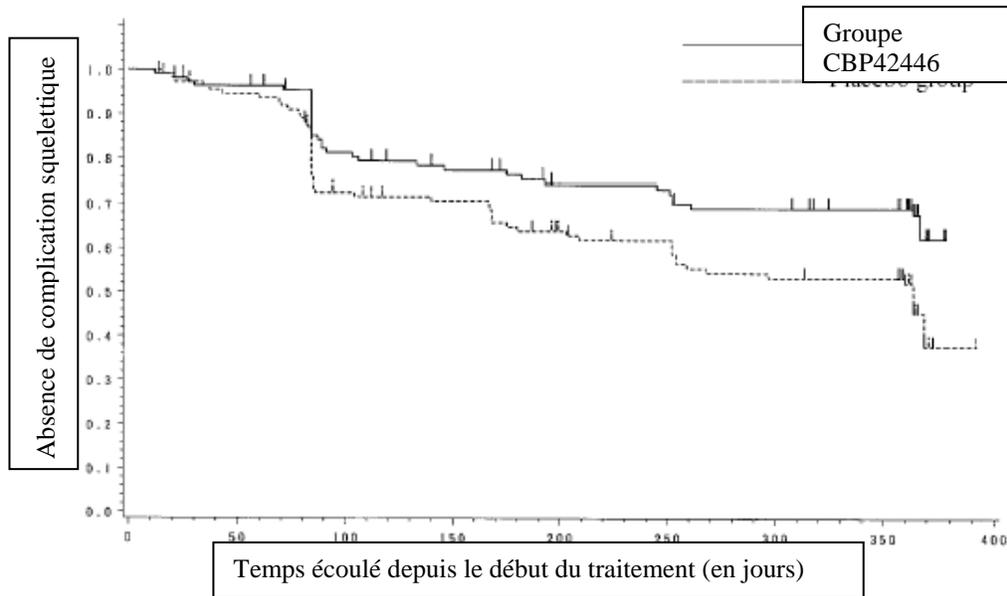
Métastases osseuses attribuables au cancer du sein : essai contrôlé par placebo mené chez des patientes japonaises

ZOMETA a également fait l'objet d'un essai clinique de phase III mené à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlé par placebo, chez 228 patientes présentant des métastases osseuses établies, attribuables au cancer du sein. Cet essai visait à évaluer l'effet de ZOMETA sur le ratio des taux de complications squelettiques, calculé en fonction du nombre total de complications squelettiques (à l'exception de l'hypercalcémie et pondéré en fonction des antécédents de fracture), divisé par la période totale de risque. Les patientes ont reçu ZOMETA à 4 mg ou un placebo toutes les 4 semaines, durant 1 an. Les patientes ont été réparties à parts égales dans les groupes ZOMETA et placebo.

Le ratio des taux de complications squelettiques après 1 an était de 0,61, ce qui témoigne que le traitement par ZOMETA a réduit le taux de complications squelettiques de 39 % comparativement au placebo ($p = 0,027$). La proportion de patientes présentant au moins 1 complication squelettique (à l'exception de l'hypercalcémie) s'est élevée à 29,8 % dans le groupe ZOMETA par rapport à 49,6 % dans le groupe placebo ($p = 0,003$). Le temps écoulé avant la première complication squelettique n'a pas atteint la valeur médiane dans le groupe ZOMETA à la fin de l'étude, et il était significativement plus long que celui qui a été associé au placebo ($p = 0,007$). Une analyse de plusieurs manifestations a révélé que ZOMETA a réduit le risque de complications squelettiques de 41 % (risque relatif = 0,59, $p = 0,019$) comparativement au placebo.

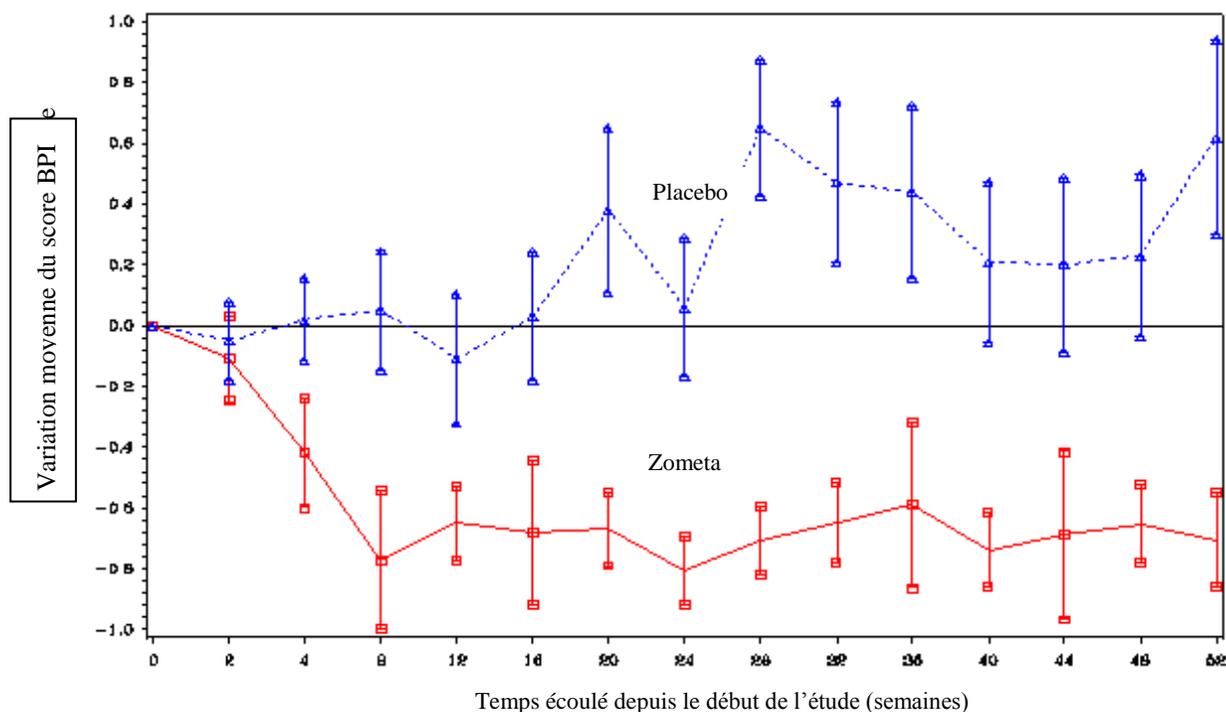
Figure 3

Temps écoulé avant la première complication squelettique (sauf l'hypercalcémie d'origine tumorale)



Dans le groupe ZOMETA, la réduction des scores de la douleur par rapport aux valeurs de départ (calculés à l'aide de l'échelle BPI [*Brief Pain Inventory*]) s'est manifestée dès la 4^e semaine et a été observée à l'occasion de chacune des mesures subséquentes durant l'étude, alors que le score de la douleur dans le groupe placebo est demeuré inchangé ou a augmenté par rapport aux valeurs de départ (Figure 4). ZOMETA a inhibé l'aggravation du score d'analgésie de manière plus marquée que le placebo. En outre, à l'occasion de l'observation finale, 71,8 % des patients traités par ZOMETA, comparativement à 63,1 % des patients ayant reçu le placebo, affichaient une amélioration ou une absence de variation du score sur l'échelle du mode de rendement de l'ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*).

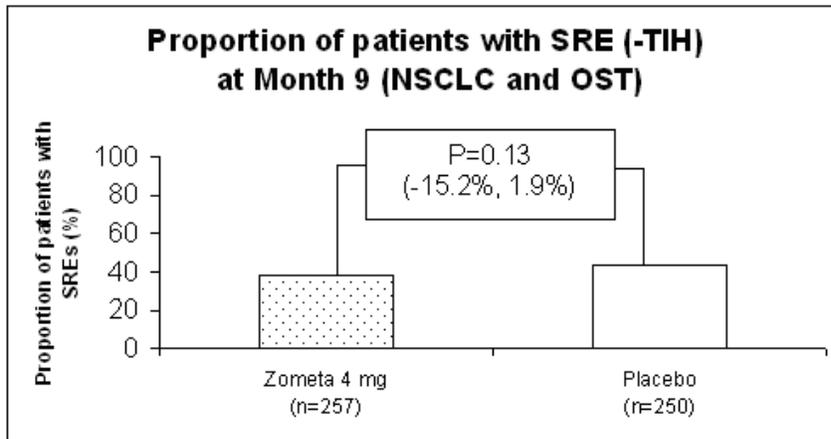
Figure 4 Variation moyenne du score de la douleur BPI (*Brief Pain Inventory*) par groupe de traitement et en fonction du temps écoulé depuis le début de l'étude par rapport aux valeurs de départ



Métastases osseuses associées à des tumeurs solides autres qu'un cancer du sein ou de la prostate

Un troisième essai de phase III mené à double insu après répartition aléatoire a été réalisé en vue de comparer ZOMETA au placebo sur le plan de la prévention des complications squelettiques chez des porteurs de tumeurs solides autres qu'un cancer du sein ou de la prostate et accompagnées de métastases osseuses de type ostéolytique ou à la fois ostéolytique et ostéoblastique. Pour être admis à l'essai, les patients devaient présenter au moins une métastase de type lytique. Au total, 257 patients ont reçu, après répartition aléatoire, ZOMETA à 4 mg, dont 134 patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules et 123 porteurs de tumeurs solides d'un autre type. Au total, 250 patients ont reçu, après répartition aléatoire, le placebo, dont 130 patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules et 120 porteurs de tumeurs solides d'un autre type. Ces patients ont reçu ZOMETA à raison de 4 mg administré en perfusion ou un placebo toutes les 3 semaines. Le paramètre d'efficacité principal était la proportion de patients ayant présenté une complication squelettique à 9 mois. Après 9 mois, la proportion de patients ayant présenté une complication squelettique était moins élevée dans le groupe de ZOMETA à 4 mg que dans le groupe placebo (38 % vs 44 %, respectivement; $p = 0,13$ [Figure 5]). La différence observée au chapitre du paramètre d'efficacité principal n'était pas significative sur le plan statistique. Toutefois, lorsqu'on tient compte des cas d'hypercalcémie d'origine tumorale dans les complications squelettiques, la proportion de patients ayant présenté une complication squelettique franchit le seuil de signification statistique, démontrant la supériorité de ZOMETA à 4 mg par rapport au placebo (38 % vs 47 %, respectivement; $p = 0,04$).

Figure 5



Proportion de patients ayant présenté une complication squelettique (-HOT) après 9 mois (CPNPC^{§§} et TSAT^{§§§})

Proportion de patients ayant présenté une complication squelettique (%)

$p = 0,13$ (-15,2 %, 1,9 %)

Zometa à 4 mg (n = 257) Placebo (n = 250)

HOT = hypercalcémie d'origine tumorale

CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules

TSAT = tumeurs solides d'un autre type

La survie globale médiane des participants à l'étude a été de 6 mois. ZOMETETA a prolongé de plus de deux mois (67 jours) le délai médian avant l'apparition d'une complication squelettique (délai médian de 230 jours vs 163 jours; $p = 0,02$ [Tableau 10]).

L'analyse de manifestations multiples a montré que les patients atteints d'un cancer du poumon et les patients porteurs de tumeurs solides d'un autre type (autres qu'un cancer du sein ou de la prostate) ayant reçu ZOMETETA à 4 mg ont affiché une réduction globale de 27 % du risque de complications squelettiques (risque relatif de 0,73; IC à 95 % : 0,57, 0,95; $p = 0,02$), par comparaison aux patients ayant reçu un placebo, durant la phase principale de l'étude. Le Tableau 10 ci-après présente les résultats obtenus pour les paramètres d'efficacité secondaires clés.

Tableau 10 Résultats obtenus pour les paramètres d'efficacité secondaires clés (phase principale)

Patients atteints d'un CPNPC et de TSAT		
	Toutes les complications squelettiques (-HOT)	
	ZOMETA 4 mg	Placebo
N	257	250
Délai avant la première CS		
Risque relatif (IC à 95 %) vs placebo	0,73 (0,55, 0,96)	
Délai médian avant la CS [§] (jours)	230	163
Valeur de p^{\dagger}	0,02	
Analyse de manifestations multiples		
Risque relatif (IC à 95 %) vs placebo	0,73 (0,57, 0,95)	
Valeur de p^{\dagger}	0,02	

[§]Délai médian avant l'apparition de la première complication squelettique, les cas de mortalité n'étant pas pris en considération (les cas de mortalité ont été censurés)

[†]Valeurs de p vs placebo selon le modèle de régression de Cox après stratification en fonction du type de cancer

CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules

TSAT = tumeurs solides d'un autre type

HOT = hypercalcémie d'origine tumorale

CS = complication(s) squelettique(s)

Par ailleurs, parmi les 131 patients (68 patients sous ZOMETA et 63 sous placebo) ayant terminé la phase principale de l'étude, 69 patients (34 sous ZOMETA et 35 sous placebo) ont accepté de prendre part à la phase de prolongation. Seize patients (8 patients sous ZOMETA et 8 sous placebo) ont terminé la phase de prolongation; seules les données sur l'innocuité ont été rapportées dans le cadre de cette phase (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

ZOMETA appartient à une nouvelle classe de bisphosphonates hautement puissants qui agissent sur l'os de manière spécifique. Il est un inhibiteur de la résorption osseuse ostéoclastique.

L'action sélective des bisphosphonates sur le tissu osseux tient à leur grande affinité envers l'os minéralisé, mais on ne comprend pas encore parfaitement le mécanisme moléculaire à l'origine de l'inhibition de l'activité ostéoclastique. On a constaté, dans divers essais précliniques sur le métabolisme osseux, que l'acide zolédronique inhibait la résorption osseuse à des concentrations de 0,3 à 30 nM in vitro et à des doses de 0,3 à 30 µg/kg in vivo sans entraîner d'effets nocifs sur la formation ni sur la minéralisation du tissu osseux.

En plus d'inhiber la résorption osseuse ostéoclastique, ZOMETA a des effets antitumoraux directs sur des cellules humaines cultivées de myélome et de cancer du sein, inhibant leur prolifération et déclenchant leur apoptose. En outre, il inhibe la prolifération des cellules endothéliales humaines in vitro et est anti-angiogénique chez l'animal. De plus, on a constaté que ZOMETA limitait, in vitro, l'envahissement de la matrice extracellulaire par des cellules humaines de cancer du sein, ce qui laisse entrevoir d'éventuelles propriétés antimétastatiques.

Lors d'épreuves étendues portant sur l'innocuité du produit, on n'a pas relevé d'effet indésirable sur l'appareil cardiovasculaire ni sur le système nerveux central à des doses pertinentes, sur le plan pharmacologique, pour l'inhibition de la résorption osseuse.

TOXICOLOGIE

Toxicité à court terme

Espèce	Voie d'adm.	Doses (mg/kg)	Observations
Rat	i.v.	0,6, 6, 30, 60, 80	≥ 6 mg/kg : décès et signes cliniques 6 mg/kg : observations rénales DL ₅₀ = environ 13 mg/kg
Rat	i.v.	1,6, 8, 16, 32	≥ 8 mg/kg : décès, signes cliniques, trouvailles d'autopsie dans les reins, le foie et le tractus GI ≥ 1,6 mg/kg : ↓ poids corporel, consommation alimentaire, irritation au point d'injection Dose non létale max. : 1,6 mg/kg Dose létale min. : 8 mg/kg
Chien	i.v.	2,10	2 mg/kg : pas de signes cliniques 10 mg/kg : décès
Souris	s.c.	10, 50	10 mg/kg : pas de signes cliniques 50 mg/kg : décès, signes cliniques DL ₅₀ = 10-50 mg/kg chez les mâles et > 10 mg/kg chez les femelles
Rat	Orale	200, 2 000	≥ 200 mg/kg : ↓ consommation alimentaire, poids corporel, signes cliniques, trouvailles d'autopsie dans l'estomac : hypertrophie, lésions de couleur rouge 2 000 mg/kg : taux de mortalité de 100 %

L'acide zolédronique administré par voie parentérale a eu, à court terme, des effets toxiques modérés ou marqués chez la souris, le rat et le chien. La DL₅₀ approximative chez la souris (s.c.) a été de 10 à 50 mg/kg (mâles) et > 10 mg/kg (femelles), et chez le rat (i.v.), de 13 mg/kg (mâles). Après l'administration d'une dose de 6 mg/kg, on a constaté la présence de lésions des tubules rénaux causées par le médicament à l'étude chez le rat. À la suite d'une seule injection intraveineuse du produit à des chiens, on a observé des signes cliniques, une hémorragie intestinale et un décès après 6 jours chez un mâle traité par une dose de 10 mg/kg. L'autre mâle, qui avait reçu une dose de 2 mg/kg, a survécu pendant les 14 jours d'observation ayant suivi la prise du médicament sans présenter de signes cliniques.

Toxicité à moyen et à long terme

Type d'étude	Espèce	Voie d'adm.	Doses (mg/kg)	Observations
Voie intraveineuse				
10 jours, Étude en vue de déterminer l'intervalle posologique	Rat	i.v.	0,06, 0,6, 6	0,06 mg/kg : traitement bien toléré 0,6 mg/kg : signes cliniques, observations micro. dans les reins et le foie 6 mg/kg : sacrifice en raison de signes cliniques graves ; observations micro. dans les os, les reins, l'estomac, le foie, le thymus, la rate et les ganglions lymphatiques DSENO* : 0,06 mg/kg
2 semaines	Rat	i.v.	0,06, 0,6, 3,2 (tous les 3 jours pendant 18 jours)	≥ 0,06 mg/kg : irritation locale, hyperostose non proliférante ≥ 0,6 mg/kg : lésions gastriques 3,2 mg/kg : décès, signes cliniques, ↓ poids corporel / consommation alimentaire, altérations cliniques biologiques, ↑ poids des surrénales, des reins et du foie, néphropathie, hypertrophie hépatocellulaire DSENO : non déterminée
10 jours, Étude en vue de déterminer l'intervalle posologique	Chien	i.v.	0,1, 1	≥ 0,1 mg/kg : observations micro. dans l'os costal, points d'injection 1 mg/kg : signes cliniques, observations micro. dans l'estomac, les intestins, le foie, les poumons et le thymus DSENO : 0,1 mg/kg
4 semaines + 1 mois (récupération)	Chien	i.v.	0,02, 0,06, 0,2	≥ 0,06 mg/kg : signes cliniques 0,2 mg/kg : signes cliniques, observations micro. dans le tractus GI DSENO : 0,02 mg/kg
3 mois + 1 mois (récupération)	Chien	i.v.	0,01, 0,03, 0,1 - 0,2	≥ 0,01 mg/kg : atrophie des voies génitales (F), ↑ spongieuse osseuse primitive, histiocytose splénique, inflammation pulmonaire, atrophie thymique ≥ 0,03 mg/kg : sacrifice des moribonds (doses de 0,1 → 0,2 mg/kg) pour cause d'irritation au point d'injection, ↓ poids corporel / consommation alimentaire, ↑ ALAT / ASAT, ↓ phosphatase alcaline osseuse, PO ₄ , créatinine et ↓ indices érythrocytaires, ulcération au point d'injection, lésions rénales, atrophie des voies génitales (M) et du pancréas, inflammation de la vessie, de l'œsophage, de l'estomac et du foie DSENO : non déterminée
26 / 52 sem. + 6 mois (récupération)	Chien	i.v.	0,005, 0,03, 0,1	Toutes les doses : irritation au point d'injection, ↓ phosphate, hyperostose non proliférante ≥ 0,03 mg/kg : observations micro. dans les reins, le tractus GI, ↑ azote uréique du sang, ↑ protéines totales 0,1 mg/kg : ↓ créatinine, ↑ ASAT, ↓ Ca DSENO : 0,005 mg/kg
Analyses des os 26 / 52 sem. + 6 mois (récupération)	Chien	i.v.	0,005, 0,03, 0,1	Tous les paramètres biomécaniques d'évaluation de la qualité du tissu osseux ont montré soit aucun effet délétère, soit une amélioration de la qualité aux doses efficaces sur le plan pharmacologique

* DSENO : dose sans effet nocif observable

Voie sous-cutanée				
10 jours, Étude en vue de déterminer l'intervalle posologique	Rat	s.c.	0,2, 0,6, 2	2 mg/kg : signes cliniques, altérations microscopiques dans les reins, le foie, la rate, le thymus, les ganglions lymphatiques, les poumons et les surrénales ≥ 0,6 mg/kg : signes cliniques ≥ 0,2 mg/kg : irritation au point d'injection
1 mois + 1 mois (ré-cupération)	Rat	s.c.	0,02, 0,06, 0,2	0,2 mg/kg : œdème au point d'injection, signes cliniques, observations micro. dans le foie et les ganglions lymphatiques ≥ 0,06 mg/kg : signes cliniques, observations micro. dans la rate, aux points d'injection et dans les muscles squelettiques DSENO : 0,02 mg/kg
3 mois + 1 mois (ré-cupération)	Rat	s.c.	0,01, 0,03, 0,1	Traitement toléré sans décès jusqu'à 0,1 mg/kg, inclusivement. Hyperostose non proliférante. DSENO : 0,01 mg/kg chez les femelles, pas de DSENO chez les mâles en raison d'une réduction du poids corporel et de la consommation alimentaire à toutes les doses.
6 / 12 mois + 6 mois (ré-cupération)	Rat	s.c.	0,001, 0,003, 0,01	≥ 0,001 mg/kg : ↓ phosphatase alcaline osseuse, ↑ nombre de réticulocytes, hémossidérose et congestion spléniques, ↑ hématopoïèse splénique, ↑ richesse en éléments cellulaires de la moelle osseuse fémorale et tibiale, hyperostose non proliférante ; pas d'effets délétères après un traitement de 12 mois, selon la morphométrie osseuse ≥ 0,003 mg/kg : ↓ des paramètres érythrocytaires, ↑ fibrinogène, altération des tubules rénaux, néphropathie progressive 0,01 mg/kg : atrophie des tubules testiculaires Pas d'effet délétère selon la morphométrie tibiale DSENO : 0,001 mg/kg
Voie orale				
13 sem.	Souris	Orale	0, 0,3, 3, 10, 30 □ 20	0,3 – 30 → 20 mg/kg : décès, signes respiratoires, ↓ consommation alimentaire, hyperostose non proliférante 3 – 30 → 20 mg/kg : ↓ poids corporel, inflammation du larynx, de la trachée et des bronches
10 jours, Étude en vue de déterminer l'intervalle posologique	Rat	Orale	1, 10, 100	1 et 10 mg/kg : traitement bien toléré 100 mg/kg : décès et sacrifice des moribonds après 1 semaine, signes cliniques, gastrite, nécrose du tractus GI, lésions aiguës des tubules rénaux, altérations hépatiques ; déplétion lymphoïde (rate, thymus)

1 mois + 1 mois (ré- cupération)	Rat	Orale	6, 20, 60	6 mg/kg : traitement bien toléré ≥ 20 mg/kg : signes cliniques, foie, rate, ganglions lymphatiques 60 mg/kg : décès, tractus GI, reins, glandes salivaires, thymus, surrénales, poumons, trachée DSENO : 6 mg/kg
6 mois + 1 mois (ré- cupération)	Rat	Orale	0,1, 1, 10	≥ 0,1 mg/kg : os ≥ 1 mg/kg : signes cliniques 10 mg/kg : décès DSENO : 0,1 mg/kg
10 jours	Chien	Orale	1 □ 30, 10 (9 j), 30 (10 j) ^a	1 → 30 mg/kg : signes cliniques, observations microscopiques dans les reins, l'œsophage et le foie, hyperostose non proliférante 10 mg/kg : aucune observation significative
1 mois	Chien	Orale	3, 10, 30	≥ 3 mg/kg : signes cliniques ≥ 10 mg/kg : décès, foie, poumons, thymus 30 mg/kg : gencives, pancréas, surrénales
6 mois + 1 mois (ré- cupération)	Chien	Orale	0,01, 0,1, 1	Traitement bien toléré jusqu'à 1 mg/kg, altérations osseuses histologiques considérées comme liées au médicament DSENO : 1 mg/kg

^a À partir du 9^e jour d'administration : 30 mg/kg pendant 10 jours additionnels

Toxicité pour la fonction reproductive

On a évalué les éventuels effets indésirables de l'acide zolédronique, administré à des doses de 0,01, de 0,03 et de 0,1 mg/kg chez le rat, sur la fertilité, le travail, la parturition et la lactation des parents et sur le développement, le comportement et la fertilité de la première génération filiale (F1). Toutefois, de nombreuses femelles des groupes traités sont mortes ou ont été sacrifiées au moment où elles agonisaient en raison d'une parturition difficile (dystocie) ; on a donc mis fin à l'étude le 7^e jour de la lactation.

Par ailleurs, on a réalisé des études sur la tératogénèse chez deux espèces ; tous les animaux ont reçu l'acide zolédronique par voie sous-cutanée. On a noté chez le rat les signes suivants d'un pouvoir tératogène à des doses $\geq 0,2$ mg/kg : malformations externes, viscérales et squelettiques. On a aussi noté une hausse, liée à la dose, des cas d'ossification déficiente chez les animaux traités par des doses $\geq 0,2$ mg/kg, et on a relevé des signes de toxicité envers la mère à des doses $\geq 0,2$ mg/kg et de toxicité envers le fœtus à la dose de 0,4 mg/kg.

Chez le lapin, on a observé, à la dose de 0,1 mg/kg, un nombre réduit de portées comptant des fœtus viables, une augmentation du nombre de pertes après l'implantation et de la résorption totale. On a enregistré des morts chez les mères de même qu'une baisse de la calcémie à toutes les doses.

Type d'étude	Espèce	Voie d'adm.	Doses (mg/kg)	Observations
Segment I	Rat	s.c.	0,01, 0,03, 0,1	≥ 0,01 : toxicité envers la mère et effets sur la parturition d'une gravité telle qu'on a mis fin à l'étude le 7 ^e jour de la lactation
Segment II, Étude en vue de déterminer l'intervalle posologique	Rat	s.c.	0,2, 0,6, 2	≥ 0,2 mg/kg : irritation au point d'injection ≥ 0,6 mg/kg : ↓ poids corporel de la mère, résorption totale (mort de l'embryon ou du fœtus) de la progéniture de 9 mères sur 10, 2 fœtus seulement pour la 10 ^e mère (dont un avec division du voile du palais)
Segment II	Rat	s.c.	0,1, 0,2, 0,4	≥ 0,2 mg/kg : ↓ poids corporel de la mère, ↓ poids du fœtus, anomalies des viscères ou du squelette, ou les deux, avec côtes ondulées et retard de maturation du squelette 0,4 mg/kg : résorption totale du fœtus chez 9 mères sur 24 et, chez certains fœtus, œdème, division du voile du palais, mâchoire inférieure trop courte, anomalie de l'ossification
Segment II, Étude en vue de déterminer l'intervalle posologique (avec gravité)	Lapin	s.c.	0,1, 0,2, 0,4	0,2, 0,4 mg/kg : cessation prématurée en raison de signes cliniques et de manifestations de toxicité graves 0,1 mg/kg : Réduction du poids fœtal; le développement des viscères et du squelette des fœtus n'ont pas été examinés.
Segment II	Lapin	s.c.	0,01, 0,03, 0,1	Toxicité pour la mère aux doses ≥ 0,01 mg/kg en raison d'une ↓ de la calcémie À la dose de 0,1 mg/kg, nombre réduit de portées comptant des fœtus viables, augmentation du nombre de pertes après l'implantation et de la résorption totale. En raison d'une exposition insuffisante des mères ayant survécu, il a été impossible d'évaluer les anomalies de développement chez le fœtus et l'embryon.

Cancérogénicité

On a administré de l'acide zolédronique par voie orale (gavage) à des rats et à des souris pendant au moins 104 semaines sans déceler d'effet cancérogène. On n'a pas pu administrer le produit par voie parentérale à long terme, car le composé peut entraîner une grave irritation locale, souvent après quelques doses seulement, voire une seule. Comme l'acide zolédronique, à l'instar des bisphosphonates, est assorti d'une faible biodisponibilité après administration par voie orale, on a fait jeûner les animaux afin de favoriser l'absorption de la substance. Néanmoins, les altérations osseuses médicamenteuses (hyperostose non proliférante) typiques à la suite de l'administration prolongée d'un bisphosphonate à un jeune animal dont le squelette est en formation ont fait état, sans équivoque, de l'exposition générale à l'acide zolédronique chez les deux espèces et dans tous les groupes posologiques. On a observé une incidence accrue d'adénomes ou d'adénocarcinomes des glandes de Harder chez les mâles soumis à des doses de 0,1 et de 1,0 mg/kg et chez les femelles traitées par des doses $\geq 0,3$ mg/kg. Cependant, on n'estime pas que ces hausses sont liées à l'acide zolédronique ni qu'elles revêtent une signification biologique quelconque. En effet, l'être humain ne possède pas cet organe hautement spécialisé qu'est la glande de Harder ni d'organe analogue à celle-ci, d'où la non-pertinence de cette observation.

Espèce	Voie d'adm.	Doses (mg/kg)	Observations
Souris	Orale	0,1, 0,3, 1,0	$\geq 0,1$ mg/kg : hyperostose non proliférante $\geq 0,3$ mg/kg : ↓ poids corporel
Rat	Orale	0,1, 0,5, 2,0	$\geq 0,1$ mg/kg : hyperostose non proliférante $\geq 0,5$ mg/kg : ↓ poids corporel, consommation alimentaire 2,0 mg/kg : ↑ hématopoïèse extramédullaire

Mutagénicité

Type d'étude	Observations
In vitro : Ames ^a , Ames ^b , Ames ^c Intervalle : ^a 5 000 µg/boîte de Pétri (-S9/+S9), ^b 390 – 25 000 µg/boîte de Pétri, ^c 1 250 µg/boîte de Pétri (-S9/+S9)	Négatif
In vitro : Test cytogénétique sur cellules de hamster chinois Intervalle : 9,7 – 1 250 µg/mL	Négatif
In vitro : Test de mutation génique sur cellules de hamster chinois V79 Intervalle : 2 – 15 µg/mL	Négatif
In vivo : Test du micronoyau chez le rat Intervalle : 2,6 – 10,4 mg/kg	Négatif

^a Matériel bactérien (*S. typhimurium*), avec ou sans activation métabolique

^b Lot de référence

^c Matériel bactérien (*S. typhimurium* / *E. coli*), avec ou sans activation métabolique

On n'a observé aucun signe mutagène de l'acide zolédronique lors d'une série d'épreuves ayant porté sur divers paramètres de génotoxicité.

RÉFÉRENCES

1. Anderson PK, and Gill RD, Cox's regression model for counting processes: a large sample study. *Ann Statist* 1982;10:1100-20.
2. Arden-Cordone M, Siris E, Lyles K, et al., Antiresorptive effect of a single infusion of microgram quantities of zoledronate in Paget's disease of bone. *Calcif Tissue Int* 1997;60: 415-418.
3. Body J, Jortholary A, Romieu G, et al., A dose-finding study of zoledronate in hypercalcemic cancer patients. *J Bone Miner Res* 1999;9:1557-1561.
4. Buckler H, Fraser W, Hosking D, et al., Single infusion of zoledronate in Paget's disease of bone: a placebo-controlled, dose-ranging study. *Bone* 1999;24(S5):81S-85S.
5. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Bisphosphonates and ocular inflammation. *N Engl J Med* 2003;348(12):1187-8.
6. Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Drug-induced uveitis. Incidence, prevention and treatment. *Drug Safety* 1997;17(3):197-207.
7. Garnero P, Gineyts E, Schaffer A, et al., Measurement of urinary excretion of nonisomerized and beta-isomerized forms of type I collagen breakdown products to monitor the effects of the biphosphonate zoledronate in Paget's disease. *Arthritis Rheum* 1998;41:354-360.
8. Green JR, Müller K, Jaeggi KA. Preclinical Pharmacology of CGP 42-446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res* 1994;9:745-751.
9. Green J, Seltenmeyer Y, Jaeggi K, Widler L, Renal tolerability profile of novel, potent bisphosphonates in two short-term rat models, *Pharmacol Toxicol* 1997;80:225-230.
10. Ishizuna K, Ota D, Fukuuchi A, et al., A case of femoral diaphyseal fracture after long-term treatment with zoledronic acid. *Breast Cancer* 2011; 18:DOI 10.1007/s12282-011-0304-3.
11. Moore MM, Beith JM. Acute unilateral anterior uveitis and scleritis following a single infusion of zoledronate for metastatic breast cancer. *Med J Aust* 2008; 188(6): 370-371.
12. Puhaindran ME, Farooki A, Steensma M, et al., Atypical Subtrochanteric Femoral Fractures in Patients with Skeletal Malignant Involvement Treated with Intravenous Bisphosphonates. *J Bone Joint Surg Am.* 2011; 93:1235-42.
13. Risser F, Pfister C, Degen P, An enzyme inhibition assay for the quantitative determination of the new bisphosphonate zoledronate in plasma. *J Pharm Biomed Anal* 1997;15:1877-1880.

14. Rosen Lee S, Gordon D, Kaminski M, et al., Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: A phase III, double-blind, comparative trial. *The Cancer Journal* September/October 2001;7(5):377-387.
15. Rosen LS, Gordon DH, Dugan W, et al., Zoledronic acid is superior to pamidronate for treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004;100:36-43.
16. Rosen LS, Gordon DH, Kaminski M, et al., Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma and breast cancer. *Cancer* 2003;98:1735-1744.
17. Saad F, Gleason Donald M, Murray R, et. al., A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute* October 2, 2002;94(19):1458-1468.
18. Saad F, Gleason Donald M, et al., Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute* June 2, 2004;96(11):879-882.
19. Therneau M, Hamilton SA. rhDNase as an example of recurrent event analysis. *Statist Med* 1997;16:2029-47.
20. McArthur H, Estilo C, Huryn J, et al., Osteonecrosis of the jaw (ONJ) among intravenous (IV) bisphosphonate- and/or bevacizumab-treated patients at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC). *J Clin Oncol* 2008; 26S: Résumé 9588 mis à jour (avec affiche, présentée au congrès de l'ASCO de 2008).

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr ZOMETA^{MD} en concentré

(acide zolédronique pour injection)

Pour perfusion intraveineuse

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de ZOMETA^{MD} 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 ZOMETA. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions sur ce médicament.

Veillez lire attentivement les renseignements suivants avant d'entreprendre le traitement par ZOMETA (acide zolédronique pour injection).

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

On utilise ZOMETA pour :

1) réduire la quantité trop élevée de calcium présente dans le sang. Un excès de calcium dans le sang peut être causé, notamment, par la présence d'une tumeur qui peut accélérer le renouvellement osseux et faire augmenter, par le fait même, la quantité de calcium libérée par les os : on parle alors d'« hypercalcémie d'origine tumorale ».

2) prévenir ou de retarder les complications osseuses par exemple, lors d'une chirurgie visant à prévenir ou à réparer une fracture osseuse ou d'une radiothérapie visant à soulager une douleur osseuse intense attribuable à des métastases osseuses (propagation du cancer dans les os) associées aux tumeurs solides.

Les effets de ce médicament :

ZOMETA est un médicament appartenant à la famille des bisphosphonates. Ces médicaments se lient étroitement à l'os et ralentissent son renouvellement. En outre, ZOMETA pourrait prévenir la destruction de l'os ainsi que la croissance osseuse incontrôlée associée à la propagation du cancer dans les os.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne pouvez pas recevoir ZOMETA si :

- vous êtes enceinte,
- vous allaitez ou
- vous êtes allergique à l'acide zolédronique, à d'autres bisphosphonates (groupe de substances auquel appartient ZOMETA) ou à l'un des ingrédients non médicinaux contenus dans le médicament
- vous présentez de l'hypocalcémie (faible taux de calcium dans le sang)

L'ingrédient médicinal est :

L'acide zolédronique.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Mannitol et citrate de sodium.

Les formes posologiques sont :

ZOMETA est offert sous forme de concentré, dans un flacon. Chaque flacon de concentré ZOMETA contient 4 mg d'acide zolédronique. Chaque boîte de ZOMETA contient un flacon de concentré.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

Les effets indésirables graves qui ont été rapportés avec l'usage de ZOMETA incluent :

- **ostéonécrose de la mâchoire** (une maladie osseuse grave qui affecte la mâchoire)
- **détérioration de la fonction rénale.** ZOMETA n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale grave.
- **hypocalcémie** (faible taux de calcium dans le sang)

Si vous suivez un traitement par ZOMETA, vous ne devez pas recevoir en même temps un autre médicament contenant de l'acide zolédronique par voie intraveineuse (soit ACLASTA) ni d'autres bisphosphonates (p. ex., de l'alendronate, du risédronate, du clodronate, de l'étidronate ou du pamidronate).

Avant d'amorcer votre traitement par ZOMETA et au cours de celui-ci, votre médecin peut vous demander de passer un examen buccal (examen de la bouche et des dents). Ceci peut être demandé puisque chez certains patients qui ont subi des interventions dentaires telles que l'extraction d'une dent, des effets indésirables graves leur sont apparus au cours du traitement par ZOMETA. Ceci touche aussi les patients présentant des lésions ouvertes non cicatrisées de la bouche, d'infections dentaires ou atteints d'une maladie périodontale (maladie affectant les tissus environnants d'une dent) parce que ces affections peuvent augmenter les risques de problèmes à l'os de la mâchoire après une intervention dentaire telle que l'extraction d'une dent, durant le traitement par ZOMETA.

Il faut éviter de subir une intervention dentaire invasive pendant votre traitement par ZOMETA. Il est important d'avoir une bonne hygiène buccale, de veiller aux soins dentaires de routine et de passer des examens dentaires régulièrement au cours de votre traitement par ZOMETA. Signalez immédiatement tout symptôme buccal (tout symptôme touchant votre bouche) survenant durant votre traitement, tel que déchaussement d'une dent, douleur, enflure, plaie qui ne guérit pas ou écoulement (pus ou suintement).

AVANT d'utiliser ZOMETA, prévenez votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- souffrez d'une maladie des reins. Des cas de détérioration de la fonction rénale, y compris d'insuffisance rénale (qui se sont très rarement révélés mortels), ont été signalés durant l'emploi de ZOMETA;
- souffrez d'asthme et êtes allergique à l'acide acétylsalicylique (AAS);
- souffrez ou avez déjà souffert de troubles cardiaques. La présence de battements cardiaques irréguliers (fibrillation auriculaire) a été observée chez des patients traités par ZOMETA;
- souffrez de problèmes dentaires ou planifiez une intervention dentaire;
- présentez une douleur, une enflure, un engourdissement ou une lourdeur de la mâchoire, le déchaussement d'une dent ou tout autre symptôme touchant votre bouche;
- vous avez des plaies dans la bouche. Elles peuvent entraîner une ostéonécrose de la mâchoire. Votre médecin pourrait vérifier si vous :
 - fumez;
 - êtes atteint ou avez déjà été atteint d'une maladie des dents ou des gencives ;
 - portez une prothèse dentaire qui est mal ajustée;
 - présentez également d'autres maladies comme : faible nombre de globules rouges (*anémie*) ou coagulation anormale du sang.

Votre médecin pourrait vous dire d'arrêter de prendre ZOMETA jusqu'à ce que toutes les plaies dans votre bouche soient cicatrisées.

Après avoir entrepris le traitement par ZOMETA

Il est important que votre médecin surveille l'évolution de votre état à intervalles réguliers. Il ou elle voudra peut-être faire des prises de sang, surtout après le début du traitement par ZOMETA.

Durant le traitement par ZOMETA, vous devez éviter dans la mesure du possible de subir une extraction dentaire ou toute autre intervention dentaire (excluant le nettoyage dentaire de routine). Consultez votre médecin si vous devez subir une intervention dentaire (excluant le nettoyage dentaire de routine) durant votre traitement par ZOMETA. Il est important de maintenir une bonne hygiène dentaire; il est recommandé de passer des examens dentaires réguliers.

Avisez votre médecin si vous éprouvez ou avez déjà éprouvé les symptômes suivants : raideur articulaire, malaises et douleurs et difficulté à bouger au niveau de la cuisse, de la hanche, de la partie supérieure des bras (dans les os allant de l'épaule au coude), de la partie inférieure des jambes (dans les gros os longs allant du genou au pied), des côtes, de la colonne vertébrale, du genou ou des os des pieds (dans les cinq os longs allant de la cheville aux orteils), ou douleur dans la région des oreilles. Avisez-en votre médecin, car il peut s'agir de signes de lésions aux os appelées *ostéonécrose*, causées par un apport

sanguin insuffisant à l'os.

Conduite automobile et maniement de machines

ZOMETA pourrait nuire à votre capacité de conduire un véhicule automobile ou de manier des machines. Vous ne devez pas conduire, ni manier aucun outil ni aucune machine jusqu'à ce que vous sachiez comment ZOMETA vous affecte.

Utilisation chez l'enfant

ZOMETA ne doit pas être utilisé chez l'enfant.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Dites à votre médecin quels médicaments vous prenez ou avez pris récemment, y compris ceux que vous vous êtes procurés sans ordonnance. Il est particulièrement important que votre médecin sache si vous prenez des aminosides (médicaments servant à traiter de graves infections), de la calcitonine (médicament servant à corriger un taux de calcium sanguin trop élevé et à traiter la maladie de Paget), des diurétiques de l'anse (médicaments servant à traiter l'hypertension artérielle ou l'œdème) ou d'autres médicaments qui abaissent le taux sanguin de calcium, car l'utilisation simultanée de ces agents et de bisphosphonates peut abaisser votre taux sanguin de calcium à un niveau trop bas. Les aminosides comprennent par exemple, le sulfate de gentamicine, le sulfate de tobramycine et le sulfate de streptomycine; les diurétiques de l'anse comprennent par exemple le furosémide, le torsémide et l'acide éthacrinique.

Il est également important que votre médecin sache si vous prenez des médicaments pouvant avoir des effets sur les reins, car l'utilisation simultanée de ces agents et de ZOMETA peut entraîner une détérioration de la fonction rénale. Voici quelques-uns des médicaments qui entrent dans cette catégorie : aminosides, acide acétylsalicylique (AAS ou aspirine), anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex., ibuprofène, diclofénac et célécoxib), diurétiques (p. ex., hydrochlorothiazide, amiloride, spironolactone et indapamide) et inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) tels que l'énalapril, le ramipril et le fosinopril.

Si vous prenez des agents antiangiogénèse (médicaments utilisés pour traiter le cancer, comme la thalidomide, le bortézomid, la lénalidomide et le bevacizumab) dans le cadre d'un traitement anticancéreux, informez-en votre médecin, car l'association de ces médicaments avec les bisphosphonates peut augmenter le risque d'ostéonécrose de la mâchoire (détérioration de l'os de la mâchoire).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

ZOMETA est administré en perfusion dans une veine au cours d'une période d'au moins 15 minutes. La dose est habituellement de 4 mg. Si vous souffrez de troubles rénaux, il se peut que votre médecin vous prescrive une dose plus faible, selon l'état de votre fonction rénale.

Si l'on vous traite pour un myélome multiple ou des métastases osseuses associées à des tumeurs solides, ZOMETA vous sera administré à raison de 1 perfusion toutes les 3 ou 4 semaines. Si vous devez suivre un traitement antinéoplasique (thérapie qui bloque la croissance de cellules cancéreuses), ZOMETA vous sera administré avant ou après ce traitement. Vous devrez également prendre chaque jour, par voie orale, un supplément de calcium de 500 mg ainsi qu'une multivitamine contenant au moins 400 UI de vitamine D. Si vous avez des antécédents de taux sanguin de calcium trop élevé ou que votre taux sanguin de calcium augmente trop durant le traitement par les suppléments de calcium et de vitamine D, votre médecin vous conseillera peut-être de cesser de prendre ces suppléments.

Votre médecin déterminera le nombre de perfusions à réaliser et leur fréquence.

Si l'on vous traite pour une hypercalcémie d'origine tumorale, vous recevrez normalement une seule perfusion de ZOMETA. Avant de commencer le traitement par ZOMETA, la restauration et le maintien adéquats de la régulation des fluides dans votre corps et par l'urine vont aider à éliminer l'excès de calcium de vos reins.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes. Vous pourriez présenter une anomalie des concentrations sériques d'électrolytes et une altération de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale grave.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, ZOMETA peut, outre ses bienfaits, entraîner des effets indésirables, communément appelés « effets secondaires ». Ces réactions, habituellement légères, disparaîtront probablement en peu de temps. L'effet indésirable le plus fréquent est une fièvre de courte durée. Les patients peuvent parfois ressentir des symptômes semblables à une grippe tels que fièvre, fatigue, faiblesse, somnolence et frissons. Chez certains patients, ces symptômes peuvent également être accompagnés de douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires, d'arthrite ou d'une enflure des articulations. Dans la plupart des cas, aucun traitement particulier n'est nécessaire, et les symptômes s'estompent après quelques heures ou quelques jours. Les autres effets indésirables fréquemment rapportés sont des troubles gastro-intestinaux, tels que des nausées et des vomissements, une sensation de soif, ainsi que de petits ulcères dans la bouche et une perte d'appétit.

Parfois, des réactions cutanées (rougeurs et enflure) peuvent se produire au point de perfusion. De la basse pression artérielle (appelée *hypotension*) a parfois été rapportée, et dans de très rares cas, elle a entraîné un évanouissement.

On a observé, quoique rarement, des éruptions cutanées, des démangeaisons, des douleurs thoraciques, une enflure touchant surtout le visage et la gorge, des taux élevés de potassium et de sodium dans le sang, un ralentissement du rythme cardiaque, de la confusion et un trouble de la fonction rénale appelé *syndrome de Fanconi*.

De très rares cas de douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires graves et parfois invalidantes, de même que de la somnolence, des battements cardiaques irréguliers (fibrillation auriculaire), une difficulté respiratoire accompagnée de sifflements ou de toux, une maladie pulmonaire, une réaction allergique grave et des éruptions cutanées avec démangeaisons ont aussi été rapportés chez des patients prenant ZOMETA.

Chez des patients traités par ZOMETA, on a noté une diminution des taux de calcium dans le sang (hypocalcémie) ayant parfois entraîné des crampes musculaires, de la sécheresse de la peau ou une sensation de brûlure. On a également signalé des battements de cœur irréguliers. On a rapporté un signal électrique anormal du cœur, appelé « allongement de l'intervalle QT », des convulsions, des engourdissements, des spasmes et des contractions musculaires qui avaient été provoqués par une diminution excessive du taux sanguin de calcium. Dans certains cas, la diminution du taux sanguin de calcium peut mettre la vie des personnes atteintes en danger et nécessiter l'hospitalisation. Si l'un ou l'autre de ces cas s'appliquent à vous, **parlez-en immédiatement à votre médecin**.

Au cours du traitement par ZOMETA, on a observé des résultats d'analyses sanguines faisant état d'une détérioration de la fonction rénale (élévation du taux de créatinine), y compris d'une insuffisance rénale grave. On sait que de telles variations se produisent également avec d'autres médicaments de la classe des bisphosphonates. Votre médecin procédera à des prises de sang pour vérifier votre fonction rénale avant l'administration de chaque dose de ZOMETA. Si les résultats de ces épreuves révèlent une détérioration de votre fonction rénale, le traitement par ZOMETA sera remis jusqu'à ce que votre fonction rénale revienne à la normale.

Le taux sanguin de calcium, de phosphate et (ou) de magnésium peut descendre sous le niveau souhaitable, mais votre médecin surveillera la situation et prendra les mesures qui s'imposent.

Certains bisphosphonates peuvent provoquer des ennuis respiratoires chez les asthmatiques allergiques à l'acide acétylsalicylique (AAS). Ce problème n'a pas été signalé chez les patients traités par ZOMETA dans les études réalisées jusqu'ici.

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 le signe de graves complications oculaires ayant déjà été associées à ZOMETA.

Certains patients ont signalé des problèmes à l'os de la mâchoire durant leurs traitements contre le cancer comprenant ZOMETA. L'hygiène dentaire est un élément important des

soins généraux du 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 le soir. Vous devez consulter votre médecin si vous souffrez de douleur à la bouche, dent, 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 ZOMETA, vous devez éviter dans la mesure du possible de subir une extraction dentaire ou une autre intervention dentaire (excluant le nettoyage de dents de routine). Durant le traitement par ZOMETA, veuillez consulter votre médecin si vous devez subir une intervention dentaire (excluant le nettoyage de dents de routine).

Certains patients ont signalé des problèmes touchant des os autres que ceux de la mâchoire durant leur traitement par ZOMETA. Consultez votre médecin si vous éprouvez ou avez éprouvé des malaises ou des douleurs, ou de la difficulté à bouger dans vos cuisses, vos hanches, le haut de vos bras, le bas de vos jambes, vos côtes, votre colonne vertébrale, vos genoux ou les os de vos pieds, ou si vous ressentez de la douleur dans la région des oreilles.

Une fracture inhabituelle de l'os de la cuisse peut survenir durant le traitement par ZOMETA. Consultez votre médecin si vous ressentez de la douleur, une faiblesse ou un inconfort dans la cuisse, la hanche ou l'aîne, car ces manifestations pourraient être des signes précurseurs d'une fracture de l'os de la cuisse.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre votre médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	<ul style="list-style-type: none"> Détérioration de la fonction rénale (élévation du taux de créatinine) Douleurs osseuses, articulaires et (ou) musculaires, raideur des articulations Conjonctivite 	√	√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre votre médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	<ul style="list-style-type: none"> Insuffisance rénale (changements de la couleur de l'urine ou absence de production d'urine, tests de laboratoire montrant des changements de la fonction rénale, douleur au bas du dos, fatigue, nausées, perte d'appétit) Troubles oculaires (rougeur et/ou douleur et inflammation aux yeux, larmoiement excessif) Réaction allergique à ZOMETA (enflure du visage, des yeux ou de la langue, difficulté à respirer, boutons, démangeai-sons, diminution soudaine de la pression artérielle) Étourdissements Ostéonécrose de la mâchoire (engourdissement ou lourdeur de la mâchoire, mauvaise guérison des gencives surtout après des interventions dentaires, 	√	√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre votre médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
déchaussement d'une dent, exposition de l'os dans la bouche, douleur dans la bouche, aux dents ou à la mâchoire, plaies ou plaies qui ne guérissent pas dans la bouche ou écoulement (pus ou suintement), enflure, sécheresse de la bouche, enflure, infections des gencives ou mauvaise haleine) <ul style="list-style-type: none"> • Ostéonécrose d'autres os (raideur articulaire, malaises et douleur et difficulté à bouger dans les cuisses, hanches, haut des bras, bas des jambes, côtes, colonne vertébrale, genoux ou os des pieds, ou douleur dans la région des oreilles) 			√
Inconnue 1 <ul style="list-style-type: none"> • Difficulté respiratoire accompagnée de sifflements ou de toux • Battements cardiaques irréguliers (fibrillation auriculaire) 			√ √

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre votre médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<ul style="list-style-type: none"> • Somnolence • Réaction allergique grave • Éruptions cutanées avec démangeaisons • Douleur, faiblesse ou inconfort dans la cuisse/fracture inhabituelle de l'os de la cuisse • Crampes ou contractions musculaires, sécheresse de la peau, sensation de brûlure ou battements cardiaques irréguliers • Trouble de la fonction rénale caractérisé par une fuite d'acides aminés, de phosphate et de glucose dans les urines (syndrome de Fanconi acquis) 	√	√	√ √ √

¹La fréquence à laquelle ces effets secondaires peuvent survenir ne peut être estimée de manière fiable.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti après la prise de ZOMETA, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER ZOMETA ³MD

Flacons (concentré)

- Les flacons ZOMETA doivent être conservés à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

ZOMETA doit être gardé hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux domestiques.

**SIGNALISATION DES EFFETS SECONDAIRES
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 à 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 0701E
 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 trouver le présent document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.novartis.ca>

ou en communiquant avec le promoteur,
 Novartis Pharma Canada inc.
 au : 1-800-363-8883.

Ce feuillet d'information a été préparé par :
 Novartis Pharma Canada inc.
 Dorval (Québec)
 H9S 1A9

Dernière révision : 21 avril, 2017

ACLASTA, AREDIA et ZOMETA sont des marques déposées