

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr PAMIDRONATE DISODIQUE POUR INJECTION

(pamidronate disodique)

3 mg / mL, 6 mg / mL et 9 mg / mL

Solution pour injection

Pour perfusion intraveineuse seulement

Régulateur du métabolisme osseux

Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100

Toronto, ON M9W 0C8

Date de révision :
12 Mars 2019

N° de contrôle : 224510

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	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	16
SURDOSAGE.....	20
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	21
CONSERVATION ET STABILITÉ	25
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	25
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	 26
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	26
ESSAIS CLINIQUES	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	31
TOXICOLOGIE	33
RÉFÉRENCES	36
 RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	 41

Pr PAMIDRONATE DISODIQUE POUR INJECTION

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ Concentration	Tous les ingrédients non médicamenteux
Intraveineuse (perfusion lente seulement)	Solution pour injection 3 mg / mL Solution pour injection 6 mg / mL Solution pour injection 9 mg / mL	Mannitol, USP Acide phosphorique, NF Hydroxyde de sodium, NF Eau pour injection, USP

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

CONTRE-INDICATIONS

Le Pamidronate disodique pour injection est contre-indiqué chez :

- les patients ayant une hypersensibilité connue ou soupçonnée au Pamidronate disodique pour injection (pamidronate disodique), à l'un de ses excipients (voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT) ou à d'autres bisphosphonates;
- les femmes enceintes;
- les femmes qui allaitent.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Les effets indésirables suivants sont graves :
 - Ostéonécrose de la mâchoire (ONM) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités)
- Détérioration de la fonction rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale)
- Le Pamidronate disodique pour injection ne doit pas être administré chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave, sauf dans les cas d'une hypercalcémie tumorale menaçant le pronostic vital (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations spéciales, Insuffisance rénale et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION)
- La dose unique de Pamidronate disodique pour injection ne doit pas excéder 90 mg, et la vitesse de perfusion recommandée doit être observée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION)

Généralités

Le Pamidronate disodique pour injection ne doit jamais être administré par injection en bolus, étant donné que de fortes concentrations au point d'injection peuvent entraîner des réactions locales graves et une thrombophlébite.

Le Pamidronate disodique pour injection doit toujours être dilué avant d'être administré en perfusion intraveineuse lente (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Quel que soit le volume de la solution dans laquelle le Pamidronate disodique pour injection est dilué, l'administration en perfusion intraveineuse lente est absolument nécessaire pour des raisons d'innocuité.

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

Le Pamidronate disodique ne doit pas être mélangé à d'autres solutés intraveineux contenant du calcium.

On doit s'assurer, avant et pendant l'administration du Pamidronate disodique pour injection, que les patients soient suffisamment hydratés, plus particulièrement s'ils suivent un traitement diurétique en concomitance.

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

Appareil cardiovasculaire

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). Par conséquent, il faut prendre soin de ne pas hydrater le patient à l'excès, surtout s'il est exposé à un risque d'insuffisance cardiaque. La présence de fièvre (symptômes pseudo-grippaux) peut également contribuer à une telle détérioration.

Fibrillation auriculaire : Lorsqu'on a comparé les effets de l'acide zolédronique (4 mg) à ceux du pamidronate (90 mg) dans le cadre d'un essai clinique, le nombre d'épisodes de fibrillation auriculaire constituant un événement indésirable s'est révélé plus élevé dans le groupe pamidronate (12/556; 2,2 %) que dans le groupe acide zolédronique (3/563; 0,5 %). Dans un essai clinique antérieur qui visait à évaluer des patientes souffrant d'ostéoporose postménopausique, on a observé que les patientes traitées par acide zolédronique (5 mg) accusaient un taux accru de fibrillation auriculaire, un effet indésirable grave, comparativement aux patientes sous placebo (1,3 % vs 0,6 %). Le mécanisme de cette augmentation de l'incidence de fibrillation auriculaire dans des études isolées ayant porté sur certains bisphosphonates, y compris le pamidronate disodique, n'a pas encore été élucidé.

Effets sur la conduite automobile et l'utilisation de machines

L'administration de Pamidronate disodique pour injection en perfusion peut provoquer la somnolence et/ou des étourdissements. Si de tels symptômes surviennent, le patient doit s'abstenir de conduire un véhicule automobile, de manœuvrer des machines potentiellement dangereuses ou de s'engager dans d'autres activités périlleuses, compte tenu d'une diminution de la vigilance.

Système endocrinien et métabolisme

Maladie osseuse de Paget :

Une hypocalcémie préexistante doit être traitée par un apport adéquat de calcium et de vitamine D avant d'instaurer un traitement par Pamidronate disodique pour injection. Les autres troubles du métabolisme minéral (p. ex., parathyroïdectomie résultant en une hypoparathyroïdie partielle ou complète) doivent également être efficacement traités. Il est recommandé de mesurer la calcémie des patients atteints de la maladie de Paget avant et pendant leur traitement par Pamidronate disodique pour injection (p. ex., lors de leur examen annuel). Tous les patients doivent être informés de l'importance des suppléments de calcium et de vitamine D pour maintenir un taux normal de calcémie sérique et des symptômes de l'hypocalcémie.

Métastases osseuses lytiques ou myélome multiple :

En l'absence de l'hypercalcémie, les patients exposés à un risque de carence en calcium ou en vitamine D devraient recevoir par voie orale un supplément de calcium et de vitamine D afin de réduire au minimum le risque d'hypocalcémie. Dans l'éventualité qu'une hypercalcémie se manifeste, il faut interrompre immédiatement la prise de suppléments de calcium et de vitamine D.

Fonction hématologique

Au cours d'essais cliniques menés chez des patients atteints d'un myélome multiple ou d'un cancer du sein métastatique, les patients traités par le pamidronate disodique ont été plus nombreux que les patients ayant reçu le placebo à présenter les effets indésirables d'anémie, de leucopénie et de thrombocytopénie. Par conséquent, il faut soumettre à des évaluations hématologiques périodiques les patients atteints d'anémie, de leucopénie ou de thrombocytopénie préexistante.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Étant donné qu'on ne dispose pas de données cliniques chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre Pamidronate disodique pour injection à ces patients (voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Appareil locomoteur

Depuis la commercialisation du produit, des cas de douleur osseuse, articulaire et/ou musculaire intense et parfois invalidante ont été signalés chez des patients sous bisphosphonates, dont le pamidronate disodique. Les symptômes peuvent apparaître de un jour à plusieurs mois après le début du traitement par ce médicament. Chez la plupart des patients, les symptômes disparaissent dès que le traitement est arrêté. Toutefois, chez un sous-groupe de patients qui avaient recommencé à prendre le même médicament ou un autre bisphosphonate, les symptômes ont récidivé.

Ophthalmologie

Des troubles oculaires (conjonctivite, uvéite, épisclérite et inflammation orbitaire) ont été rapportés lors du traitement par un bisphosphonate, y compris le pamidronate disodique. On doit recommander à un ophtalmologiste aux fins d'évaluation les patients qui souffrent de troubles oculaires autres qu'une conjonctivite non compliquée. Le traitement par le Pamidronate disodique pour injection pourrait devoir être interrompu.

Ostéonécrose de la mâchoire (ONM) :

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) ont été signalés chez des patients qui étaient traités par des bisphosphonates, dont le Pamidronate disodique pour injection. La majorité des cas signalés sont survenus chez les patients atteints de cancer recevant un traitement par des bisphosphonates, mais certains cas ont aussi été relevés chez des patients traités par des bisphosphonates pour la maladie osseuse de Paget. Bien qu'aucune relation de cause à effet n'ait été établie, il existe un lien entre l'emploi des bisphosphonates et l'apparition de l'ONM. Les rapports de pharmacovigilance laissent croire que la fréquence de l'ONM augmente suivant le type de tumeur (cancer du sein au stade avancé et myélome multiple) et l'état bucco-dentaire (extractions dentaires, maladies parodontales et traumatisme local, incluant des prothèses dentaires mal ajustées). Ces rapports semblent donc indiquer un risque plus élevé d'ONM associé à ces conditions. Les patients suivent par ailleurs d'autres traitements, tels que la chimiothérapie et la glucocorticothérapie, qui pourraient contribuer à l'apparition de l'ONM. Bon nombre de patients présentaient des signes d'infection locale, y compris une ostéomyélite.

L'ONM se manifeste notamment par une sensibilité moindre (hyperesthésie ou engourdissement), une douleur maxillo-faciale ou dentaire, des ulcères sous les prothèses dentaires, des dents branlantes, des os à découvert dans la cavité buccale, une mauvaise cicatrisation, une infection récurrente ou persistante des tissus mous de la cavité buccale et une haleine forte. Elle peut apparaître des mois, voire des années après le début du traitement par les bisphosphonates. Les patients doivent maintenir une bonne hygiène buccale, et on recommande à ceux dont le cancer a atteint un stade avancé de passer un examen dentaire et de prendre des mesures d'hygiène dentaire préventives avant d'amorcer un traitement par des bisphosphonates et de continuer ces évaluations aux intervalles réguliers par la suite. Au cours du traitement par bisphosphonates, les patients doivent éviter, dans la mesure du possible, de subir des interventions dentaires invasives. Les biopsies ne sont recommandées qu'en cas de présomption de métastases à la mâchoire. Chez les patients qui développent une ONM pendant un traitement par des bisphosphonates, la chirurgie dentaire peut exacerber leur état. Dans le cas des patients qui doivent subir une intervention dentaire, on ne dispose d'aucune donnée suggérant que l'interruption du traitement par les bisphosphonates diminue le risque d'ONM. 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'instauration du traitement ou d'un nouveau cycle de traitement doit être retardée chez les patients présentant des lésions des tissus mous non cicatrisées dans la bouche.

Lors de l'évaluation du risque d'apparition d'une ostéonécrose de la mâchoire, les facteurs de risque suivants doivent être pris en considération :

- o puissance d'action du médicament inhibiteur de la résorption osseuse (risque plus élevé pour les composés puissants);
- o voie d'administration (risque plus élevé lors de l'administration parentérale);
- o dose cumulée de traitement antirésorptif osseux;
- o présence d'affections concomitantes (p. ex., anémie, coagulopathies) et tabagisme;
- o affection parodontale, prothèse dentaire mal ajustée, antécédents d'affection dentaire.

Une interruption temporaire du traitement par Pamidronate disodique pour injection doit être envisagée jusqu'à la disparition de l'ostéonécrose de la mâchoire et, si possible, jusqu'à la maîtrise des facteurs de risque.

Ostéonécrose du conduit auditif externe

Des cas d'ostéonécrose du conduit auditif externe ont été signalés, principalement chez des patients adultes atteints d'un cancer qui avaient reçu un traitement prolongé par des bisphosphonates, y compris le pamidronate disodique.

Parmi les facteurs de risque possibles d'ostéonécrose du conduit auditif externe figurent l'utilisation de stéroïdes, la chimiothérapie et/ou des facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un trauma. La présence possible d'une ostéonécrose du conduit auditif externe devrait être envisagée chez les patients traités par Pamidronate disodique pour injection qui présentent des symptômes auriculaires, dont les infections chroniques de l'oreille.

Fractures fémorales atypiques

Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires sont survenues durant le traitement par des bisphosphonates, principalement chez des patients traités au long cours pour l'ostéoporose. Des cas de fracture fémorale atypique ont également été signalés chez des patients traités par le pamidronate disodique. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent se produire à n'importe quel endroit du fémur, entre la partie située juste en dessous du petit trochanter et celle située juste au-dessus de la tubérosité supracondylaire. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certains patients éprouvent une douleur dans la cuisse ou dans l'aîne, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant de présenter une fracture fémorale complète. Les fractures étant souvent bilatérales, on doit examiner le fémur controlatéral chez les patients traités par le pamidronate disodique ayant subi une fracture de la diaphyse fémorale. Une mauvaise consolidation de ces fractures a aussi été signalée. En présence d'une fracture fémorale atypique soupçonnée, la poursuite du traitement par le Pamidronate disodique pour injection doit être réévaluée de façon individuelle, en pesant les bienfaits et les risques pour le patient.

On doit aviser le patient traité par le Pamidronate disodique pour injection de signaler toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne. Chez les patients qui présentent de tels symptômes, un examen visant à dépister une fracture fémorale incomplète devra être effectué.

Fonction rénale

Les bisphosphonates, y compris le pamidronate disodique, ont été associés à une toxicité rénale qui s'est manifestée par une détérioration de la fonction rénale et, potentiellement, une insuffisance rénale. On a signalé à de très rares occasions la détérioration de la fonction rénale évoluant vers une insuffisance rénale et la dialyse (mortelle, dans certains cas) après l'administration de la première ou d'une seule dose de pamidronate disodique pour injection. Une détérioration de la fonction rénale (incluant une insuffisance rénale) a également été rapportée à la suite d'un traitement par pamidronate disodique pour injection sur une longue période chez des patients souffrant de myélome multiple.

En raison du risque de détérioration cliniquement significative de la fonction rénale, pouvant mener à une insuffisance rénale, la dose de Pamidronate disodique pour injection ne doit pas dépasser 90 mg, et la durée de perfusion recommandée doit être respectée (voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Populations particulières

Femmes enceintes :

Il n'existe aucune étude adéquate étayant l'emploi de Pamidronate disodique pour injection chez les femmes enceintes. Il a été démontré que le pamidronate disodique pour injection peut traverser la barrière placentaire chez le rat et a des effets néfastes marqués sur la mère ainsi que sur l'embryon et le fœtus chez le rat et le lapin (voir TOXICOLOGIE, Toxicité pour la reproduction). Lorsqu'il est administré pendant l'organogenèse chez l'animal, le pamidronate disodique peut entraîner des malformations causées par une déminéralisation osseuse. Par conséquent, le pamidronate disodique pour injection ne doit pas être administré durant la grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS).

Les bisphosphonates s'intègrent à la matrice osseuse, d'où ils sont libérés lentement pendant des semaines, voire des années. L'importance de l'absorption des bisphosphonates dans l'os adulte et, par conséquent, la quantité pouvant être libérée par la suite dans la circulation générale est en lien direct avec la dose totale et la durée d'administration de ces agents. Si les données concernant le risque fœtal chez l'humain sont très limitées, les données recueillies chez l'animal montrent que les bisphosphonates causent des lésions fœtales et pourraient être absorbés davantage par les os du fœtus que par ceux de la mère. Par conséquent, il existe un risque théorique de toxicité fœtale (p. ex., anomalies squelettiques et autres) si une femme se retrouve enceinte à la fin d'un cycle de traitement par des bisphosphonates. On n'a pas établi l'influence de variables telles que le délai entre la fin du traitement par les bisphosphonates et la conception, le bisphosphonate utilisé et la voie d'administration (intraveineuse vs orale) sur le risque.

Femmes qui allaitent :

Il n'existe aucune étude adéquate étayant l'emploi du pamidronate disodique chez les femmes qui allaitent. Une étude chez des rates lactantes a démontré que le pamidronate disodique passait dans leur lait. Les femmes traitées par le Pamidronate disodique pour injection ne doivent donc pas allaiter (voir CONTRE-INDICATIONS).

Femmes aptes à avoir des enfants :

Les femmes qui sont aptes à avoir des enfants doivent utiliser une méthode contraceptive très efficace durant le traitement.

Fécondité :

Il n'existe pas de données à ce sujet.

Enfants :

Il n'existe aucune étude adéquate étayant l'emploi du pamidronate disodique chez l'enfant. L'administration du Pamidronate disodique pour injection n'est pas recommandée chez les enfants.

Insuffisance rénale :

Le pamidronate disodique est principalement excrété par les reins sous forme inchangée (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique), d'où un risque plus élevé d'effets indésirables touchant les reins chez les patients présentant une dysfonction rénale. La dose unique de Pamidronate disodique pour injection ne doit pas dépasser 90 mg et la vitesse de perfusion recommandée doit être observée (voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Comme dans le cas des autres bisphosphonates administrés par voie intraveineuse, on recommande la surveillance de la fonction rénale, par exemple, par un dosage des taux plasmatiques de la créatinine avant chaque administration de Pamidronate disodique pour injection. On dispose de peu de données sur les effets du pamidronate disodique chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale grave (créatinine sérique > 440 µmol/L, chez les patients atteints d'hypercalcémie d'origine tumorale; > 180 µmol/L, chez les patients souffrant de myélome multiple). Toutefois, si le médecin pense que les avantages du traitement l'emportent sur les risques qu'il entraîne, on recommande d'administrer le Pamidronate

disodique pour injection avec prudence et de surveiller de près la fonction rénale de ces patients. Les patients recevant le Pamidronate disodique pour injection pour le traitement de métastases osseuses ou du myélome multiple devraient interrompre le traitement par le Pamidronate disodique pour injection en cas de détérioration de la fonction rénale (voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Insuffisance rénale).

Surveillance biochimique et épreuves de laboratoire

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

Le pamidronate disodique étant excrété sous forme non métabolisée principalement par le rein, le risque de réactions rénales indésirables pourrait donc augmenter chez les insuffisants rénaux.

Les patients qui présentent une anémie, une leucopénie ou une thrombocytopénie doivent faire l'objet d'une évaluation régulière des paramètres hématologiques.

Une fois le traitement par pamidronate disodique pour injection amorcé, il faut surveiller les taux sériques d'électrolytes, de calcium, de phosphate et de magnésium. Les patients qui présentent une anémie, une leucopénie ou une thrombocytopénie doivent faire l'objet d'une évaluation régulière des paramètres hématologiques. Quelques cas d'hypocalcémie légère et passagère, généralement asymptomatique, ont été signalés. On peut contrecarrer les rares cas d'hypocalcémie symptomatique en administrant du gluconate de calcium. Les patients qui ont subi une intervention chirurgicale à la thyroïde peuvent être particulièrement susceptibles de présenter une hypocalcémie en raison d'une hypoparathyroïdie relative.

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

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

où :

cCa = concentration ajustée de calcium (mmol/L)

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

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

Bien que l'hypercalcémie légère puisse être asymptomatique, les cas d'intensité modérée ou grave sont généralement associés à une variété de signes et de symptômes, et peuvent mettre en danger la vie du patient s'ils ne sont pas rapidement diagnostiqués et traités. Les personnes à risque et leurs aidants doivent être informés des signes et des symptômes de l'hypercalcémie, dont la léthargie, la fatigue, la confusion, la perte d'appétit, les nausées et vomissements, la constipation, la soif excessive et la polyurie. Certaines mesures, tel le maintien de la mobilité et d'une hydratation adéquate, peuvent atténuer les symptômes de l'hypercalcémie. Lorsque ces symptômes apparaissent, il importe cependant de consulter un médecin sans tarder.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Les effets indésirables imputables au traitement par le pamidronate disodique sont généralement bénins et transitoires. Les effets les plus courants sont des symptômes pseudo-grippaux et une légère fièvre (augmentation de la température corporelle $> 1^{\circ}\text{C}$ durant un maximum de 48 heures). En général, la fièvre disparaît spontanément et ne nécessite aucun traitement. Les symptômes pseudo-grippaux aigus ne surviennent généralement qu'à la première perfusion de pamidronate disodique. Les tableaux ci-après présentent l'incidence des effets indésirables les plus courants dans l'ensemble et pour chacune des indications.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables du médicament survenus lors des essais cliniques sont catégorisés d'après MedDRA, par système, appareil ou organe touché. Les effets indésirables de chaque catégorie sont classés en fonction de leur fréquence, les plus courants apparaissant en premier. Dans chaque catégorie de fréquence, les effets sont énumérés par ordre de gravité décroissante. De plus, on précise pour chaque effet indésirable la catégorie de fréquence à laquelle il appartient, d'après la convention suivante (CIOMS III) : très fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); très rares ($< 1/10\ 000$), incluant les rapports isolés.

Infections et infestations :

Très rares : réactivation de l'herpès et du zona

Effets sur le sang et le système lymphatique :

Fréquents : anémie, thrombocytopénie, lymphocytopénie, granulocytopénie

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

Effets sur le système immunitaire :

Peu fréquents : réactions allergiques graves, y compris des réactions anaphylactoïdes, bronchospasme, dyspnée, œdème de Quincke (angioneurotique)

Très rares : choc anaphylactique

Effets sur le métabolisme et troubles nutritionnels :

Très fréquents : hypocalcémie, hypophosphatémie

Fréquents : hypokaliémie, hypomagnésémie, augmentation de la créatinine sérique

Peu fréquents : résultats anormaux des épreuves de la fonction hépatique, augmentation de l'urée sérique

Très rares : hyperkaliémie, hypernatrémie

Effets sur le système nerveux central :

Fréquents : hypocalcémie symptomatique (tétanie, paresthésie), céphalées, insomnie, somnolence

Peu fréquents : convulsions, syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne, léthargie, agitation, étourdissements,

Très rares : confusion, hallucinations visuelles

Effets sur les yeux :

Fréquents : conjonctivite

Peu fréquents : uvéite (iritis, iridocyclite)

Très rares : sclérite, épisclérite, xanthopsie

Effets sur les oreilles

Ostéonécrose du conduit auditif externe

Effets cardiaques :

Fréquents : fibrillation auriculaire

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

Effets vasculaires :

Fréquents : hypertension.

Peu fréquents : hypotension

Effets gastro-intestinaux :

Fréquents : nausées, vomissements, anorexie, douleur abdominale, diarrhée, constipation, gastrite

Peu fréquents : dyspepsie

Effets sur la peau et les tissus sous-cutanés :

Fréquents : éruptions cutanées

Peu fréquents : prurit

Effets sur l'appareil musculosquelettique et les tissus conjonctifs :

Fréquents : douleur osseuse passagère, arthralgie, myalgie, douleur généralisée

Peu fréquents : ostéonécrose de la mâchoire (ONM), crampes musculaires

Effets sur les reins et l'appareil urinaire :

Peu fréquents : insuffisance rénale aiguë

Rares : glomérulosclérose segmentaire focale incluant la variante collapsante, syndrome néphrotique

Très rares : hématurie, détérioration d'une néphropathie préexistante

Effets généraux et au point d'administration :

Très fréquents : fièvre et symptômes pseudogrippaux parfois accompagnés de malaise, de frissons, de fatigue et de bouffées vasomotrices

Fréquents : réaction au point de perfusion : douleur, rougeur, œdème, induration, phlébite, thrombophlébite

Hypercalcémie d'origine tumorale et maladie osseuse de Paget

Effets indésirables que l'on juge liés au pamidronate disodique et qui se sont manifestés chez ≥ 1 % des patients, pour chacune des indications citées :

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

Les bisphosphonates, y compris le pamidronate disodique, ont été associés à une toxicité rénale qui s'est manifestée par une détérioration de la fonction rénale et, potentiellement, une insuffisance rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Chez de nombreux patients atteints d'hypercalcémie d'origine tumorale, la fonction rénale est déjà compromise avant que ne soit entrepris le traitement antihypercalcémique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), et il est donc difficile d'évaluer la responsabilité de chaque bisphosphonate dans les variations de la fonction rénale suivant le traitement. Dans une étude portant sur 404 patients traités par le pamidronate disodique, on a signalé 7 cas de détérioration de la fonction rénale (élévation > 20 % de la créatinine sérique par rapport aux valeurs de départ) qu'il n'était pas vraiment possible d'attribuer à une affection rénale préexistante, à une chimiothérapie néphrotoxique antérieure ou à une anomalie du volume intravasculaire. Comme pour tous les autres bisphosphonates administrés par voie intraveineuse, la surveillance rénale est recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance biochimique et épreuves de laboratoire).

Métastases osseuses et myélome multiple

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

Des cas de détérioration de la fonction rénale (y compris d'insuffisance rénale) ont été associés aux bisphosphonates, dont le pamidronate disodique. Une surveillance rénale est recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance biologique et épreuves de laboratoire).

Effets indésirables fréquemment signalés dans le cadre de trois études cliniques comparatives (peu importe le lien de cause à effet)		
Patients présentant des métastases osseuses et un myélome multiple		
Effet indésirable	Pamidronate disodique 90 mg n = 572	Placebo n = 573
Réactions générales		
Asthénie	16,4	15,4
Fatigue	30,4	35,5
Fièvre	35,5	30,5
Métastases	14	13,6
Appareil digestif		
Anorexie	20,8	18
Constipation	27,6	30,9
Diarrhée	24,3	26,2
Dyspepsie	13,6	12,4
Nausées	48,4	46,4
Douleur (abdominale)	17,3	14
Vomissements	30,9	28,1
Systèmes hémique et lymphatique		
Anémie	35,1	32,6
Granulocytopénie	16,8	17,3
Thrombocytopénie	11	13,1
Appareil musculosquelettique		
Myalgie	22,6	16,9
Douleur osseuse	59,4	69,1
SNC		
Céphalées	24	19,7
Insomnie	18,2	17,3
Appareil respiratoire		
Toux	21,2	18,8
Dyspnée	23,3	18,7
Infections des voies respiratoires supérieures	19,8	20,9
Appareil génito-urinaire		
Infection urinaire	14,5	10,8

Réactions indésirables post-commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation du produit :

Effets généraux : réactivation de l'herpès et du zona, symptômes pseudo-grippaux.

Effets sur l'appareil musculosquelettique et les tissus conjonctifs : douleur osseuse, articulaire et/ou musculaire intense et parfois invalidante, ostéonécrose de la mâchoire, fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires.

Effets sur le SNC : confusion et hallucinations visuelles, parfois accompagnées d'un déséquilibre électrolytique.

Effets sur la peau : éruptions cutanées, prurit.

Effets sur les yeux : conjonctivite, sclérite, inflammation orbitaire.

Effets sur les reins et l'appareil urinaire : néphropathie tubulaire, néphrite tubulo-interstitielle, néphropathie glomérulaire.

Effets respiratoires, thoraciques et médiastinaux : syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA), pneumopathie interstitielle.

Anomalies des résultats des épreuves de laboratoire : hyperkaliémie, hypernatrémie, hématurie. Des cas de manifestations allergiques ont été signalés, incluant l'hypotension, la dyspnée, l'œdème de Quincke et le choc anaphylactique.

Description de certains effets indésirables

Fibrillation auriculaire : Lorsque l'acide zolédronique (4 mg) et le pamidronate (90 mg) ont été comparés dans un essai clinique, le nombre d'effets indésirables associé à la fibrillation auriculaire était plus élevé dans le groupe pamidronate (12/556, 2,2 %) que dans celui de l'acide zolédronique (3/563, 0,5 %). Dans un essai clinique évaluant les patientes souffrant d'ostéoporose postménopausique, on a observé que les patientes traitées par l'acide zolédronique (5 mg) avaient un taux accru de fibrillation auriculaire (effet indésirable grave), comparativement aux patientes ayant reçu le placebo (1,3 % contre 0,6 %). Le mécanisme de l'augmentation de la fréquence de la fibrillation auriculaire dans des études isolées sur certains bisphosphonates, y compris le pamidronate disodique, est inconnu.

Ostéonécrose de la mâchoire : Les cas d'ostéonécrose de la mâchoire sont peu fréquents, bien que les données dont on dispose permettent de penser que leur nombre est plus élevé en présence de certains types de cancer, comme le cancer du sein au stade avancé et le myélome multiple. Certains cas ont été signalés chez des patients traités par le pamidronate pour la maladie osseuse de Paget. La majorité des cas signalés était en lien avec une intervention dentaire effractive (p. ex., extraction d'une dent ou chirurgie dentaire et traumatisme local, notamment des prothèses dentaires mal ajustées) ou une maladie parodontale. Bon nombre de patients présentaient des signes d'infection locale, notamment une ostéomyélite.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Le pamidronate disodique pour injection n'a fait l'objet d'aucune étude sur les interactions médicamenteuses chez l'humain. Les clairances hépatique et métabolique du pamidronate disodique ne sont pas significatives. Il semble donc y avoir très peu de risque d'interaction entre le pamidronate disodique et d'autres médicaments sur le plan du métabolisme ou de la liaison protéique (voir les sections MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie animale).

L'administration concomitante de Pamidronate disodique pour injection et de calcitonine peut entraîner une hypocalcémie marquée en raison d'un effet synergique qui produit une chute plus rapide du calcium sérique.

La prudence est de rigueur lorsqu'on administre le pamidronate disodique conjointement avec d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques.

Chez les patients porteurs d'un myélome multiple, le risque de dysfonctionnement rénal peut être augmenté lorsque le pamidronate disodique est utilisé en association avec la thalidomide.

Le Pamidronate disodique pour injection ne doit pas être administré conjointement avec d'autres bisphosphonates.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Le schéma posologique recommandé est différent, qu'il s'agisse de l'hypercalcémie d'origine tumorale, des métastases osseuses lytiques et du myélome multiple ou de la maladie osseuse de Paget. Pour les patients atteints d'hypercalcémie d'origine tumorale et de myélome multiple, voir le schéma posologique de l'hypercalcémie d'origine tumorale.

Le Pamidronate disodique pour injection ne doit jamais être administré par injection en bolus (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Le Pamidronate disodique pour injection doit être administré dans une solution intraveineuse compatible ne contenant pas de calcium (p. ex., solution saline normale stérile ou solution de dextrose à 5 % dans de l'eau). Le Pamidronate disodique pour injection doit être administré en perfusion lente.

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

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

période de 4 heures (c.-à-d., une vitesse de perfusion de 22,5 mg/h).

Insuffisance rénale

Le Pamidronate disodique pour injection ne devrait pas être administré chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), sauf dans les cas d'hyperglycémie d'origine tumorale potentiellement fatale lorsque les bienfaits l'emportent sur les risques éventuels.

Comme pour tous les autres bisphosphonates intraveineux, la surveillance rénale est recommandée en mesurant, par exemple, la créatinine sérique avant l'administration de chaque dose de Pamidronate disodique pour injection. Chez les patients sous traitement par le Pamidronate disodique pour injection à cause de métastases osseuses ou du myélome multiple, il faut suspendre le traitement jusqu'à ce que la fonction rénale revienne dans les 10 % des valeurs de départ. Cette recommandation est fondée sur une étude clinique où la détérioration de la fonction rénale a été définie comme suit :

- Chez les patients présentant au départ un taux normal de créatinine, augmenter de 0,5 mg/dL.
- Chez les patients présentant au départ un taux anormal de créatinine, augmenter de 1,0 mg/dL.

Selon une étude pharmacocinétique réalisée chez des cancéreux présentant soit une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale, il n'est pas nécessaire de procéder à des ajustements posologiques dans les cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 61 à 90 mL/min) à modérée (clairance de la créatinine de 30 à 60 mL/min). Chez de tels patients, la vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 90 mg/4 h (environ 20 à 22 mg/h).

Insuffisance hépatique

Une étude pharmacocinétique indique qu'aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique léger ou modéré (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique). Le Pamidronate disodique pour injection n'a fait l'objet d'aucune étude dans l'insuffisance hépatique grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre le Pamidronate disodique pour injection à des patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Schéma posologique dans l'hypercalcémie d'origine tumorale :

Les patients doivent être suffisamment hydratés avant et pendant le traitement par le Pamidronate disodique pour injection.

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

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

où :

cCa = concentration ajustée de calcium (mmol/L)

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

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

Bien que l'hypercalcémie légère puisse être asymptomatique, les cas d'intensité modérée ou grave sont généralement associés à une variété de signes et de symptômes, et peuvent mettre en danger la vie du patient s'ils ne sont pas rapidement diagnostiqués et traités. Les personnes à risque et leurs aidants doivent être informés des signes et des symptômes de l'hypercalcémie, dont la léthargie, la fatigue, la confusion, la perte d'appétit, les nausées et vomissements, la constipation, la soif excessive et la polyurie. Certaines mesures, tel le maintien de la mobilité et d'une hydratation adéquate, peuvent atténuer les symptômes de l'hypercalcémie. Lorsque ces symptômes apparaissent, il importe cependant de consulter un médecin sans tarder.

La dose totale de Pamidronate disodique pour injection recommandée pour un traitement dépend des taux plasmatiques initiaux de calcium. Les doses doivent être déterminées en fonction de la gravité de l'hypercalcémie pour assurer la normalisation du calcium plasmatique et obtenir une réponse de durée optimale. **Administrer une dose de 90 mg dans 500 mL de solution pour perfusion. La vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 22,5 mg/h.**

La dose totale pour un traitement peut être administrée en une seule perfusion ou en perfusions multiples étalées sur 2 à 4 jours consécutifs. La **dose maximale** d'un traitement par le Pamidronate disodique pour injection est de 90 mg, qu'il s'agisse du traitement initial ou des traitements subséquents. L'administration de doses plus élevées n'a pas produit d'avantages cliniques supplémentaires.

Le tableau suivant présente le schéma posologique du Pamidronate disodique pour injection, lequel est dérivé de données cliniques qui se fondent sur des valeurs de calcium non corrigées (données cliniques). L'éventail des doses de Pamidronate disodique pour injection s'applique également aux valeurs de calcium corrigées pour tenir compte des protéines sériques.

Hypercalcémie d'origine tumorale				
Calcium plasmatique initial		Dose totale (mg)	Concentration dans la solution pour perfusion (mg/mL)	Vitesse maximale de perfusion (mg/h)
(mmol/L)	(mg %)			
Jusqu'à 3	Jusqu'à 12	30	30 mg/125 mL	22,5 mg/h
3 – 3,5	12– 14	30 ou 60*	30 mg/125 mL 60 mg/250 mL	22,5 mg/h 22,5 mg/h
3,5 – 4	14 – 16	60* ou 90	60 mg/250 mL 90 mg/500 mL	22,5 mg/h 22,5 mg/h
> 4	> 16	90	90 mg/500 mL	22,5 mg/h

* On peut utiliser deux fioles de 30 mg chacune.

Les taux sériques de calcium commencent à baisser dans les 24 à 48 heures après l'administration du médicament, la baisse maximale étant atteinte en 3 à 7 jours. Dans le cas de récurrence de l'hypercalcémie ou si les taux plasmatiques de calcium ne diminuent pas dans les 2 jours, on peut répéter le traitement par le Pamidronate disodique pour injection selon le schéma posologique recommandé. Les données cliniques limitées acquises jusqu'ici portent à croire que l'effet thérapeutique de l'administration répétée de Pamidronate disodique pour injection serait plus faible chez les patients atteints d'un cancer à un stade avancé.

Schéma posologique dans les métastases osseuses et le myélome multiple :

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

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

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

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

Schéma posologique dans la maladie osseuse de Paget :

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

Maladie osseuse de Paget			
Dose totale recommandée/cycle de traitement : 180 à 210 mg			
Schéma posologique	Schéma posologique	Concentration dans la solution pour perfusion (mg/mL)	Vitesse de perfusion (mg/h)
Traitement n° 1 dose totale : 180 mg	30 mg 1 fois/semaine pendant 6 semaines	30 mg dans ≥ 250 ou 500 mL	15 mg/h
Traitement n° 2 dose totale : 210 mg	Perfusions administrées toutes les 2 semaines; dose initiale (1 ^{re} sem.) = 30 mg; doses suivantes (3 ^e , 5 ^e et 7 ^e sem.) = 60 mg	30/60 mg* dans ≥ 250 ou 500 mL	15 mg/h
Traitement subséquent dose totale : 180 mg	60 mg toutes les 2 semaines pour un total de 3 perfusions	60 mg* dans 500 mL	15 mg/h

* On peut utiliser deux fioles de 30 mg chacune.

Administration

Dilution du Pamidronate disodique pour injection pour la perfusion intraveineuse

Avant son administration par perfusion intraveineuse, le Pamidronate disodique pour injection doit être dilué dans du chlorure de sodium injectable à 0,9 % ou du dextrose injectable à 5 % p/v. En raison du risque de contamination microbienne durant la préparation, la solution diluée et conservée à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) doit être administrée dans les 24 heures suivant sa reconstitution. Jeter toute portion non utilisée.

Pour tous les produits pour usage parentéral, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent, il faut examiner la solution pour injection avant de l'administrer afin d'en vérifier la limpidité et d'y déceler la présence de particules, précipités, coloration anormale ou fuite. Les solutions troubles, les solutions qui présentent des particules, des précipités ou une coloration anormale, ainsi que les solutions qui fuient ne doivent pas être utilisées. Jeter toute portion inutilisée.

Incompatibilités

Le pamidronate forme des complexes avec des cations bivalents, raison pour laquelle Pamidronate disodique pour injection ne doit pas être mélangé à des solutions pour perfusion contenant du calcium ou tout autre cation divalent, comme la solution de Ringer.

SURDOSAGE

Pour le traitement d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le Centre antipoison de votre région.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Il semble que l'effet d'antirésorption local et direct des bisphosphonates sur les os constitue le moyen principal par lequel le pamidronate disodique ralentit la vitesse de renouvellement des os, tant *in vitro* qu'*in vivo*. Le pamidronate disodique se lie aux cristaux de phosphate de calcium (hydroxyapatite) et inhibe directement, *in vitro*, la formation et la dissolution de ce composant minéral de l'os. Des études *in vitro* montrent également que le pamidronate disodique est un inhibiteur puissant de la résorption osseuse ostéoclastique. Le pamidronate disodique inhibe en outre la migration des précurseurs ostéoclastiques dans l'os et leur transformation subséquente en ostéoclastes résorbants à l'état mûr.

Hypercalcémie d'origine tumorale

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

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

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

Avant de commencer le traitement par le Pamidronate disodique pour injection, la réhydratation appropriée des patients s'impose, à l'aide de chlorure de sodium injectable à 0,9 % (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités). Chez les patients suffisamment hydratés, la

normalisation de la calcémie par le pamidronate disodique peut aussi entraîner la normalisation des taux plasmatiques de l'hormone parathyroïdienne (PTH), dont la sécrétion est inhibée par l'hypercalcémie.

La durée de la normocalcémie après un traitement par le pamidronate disodique varie d'un patient à l'autre en raison des décès précoces et du caractère hétérogène de la maladie cancéreuse et des traitements anticancéreux administrés. Ainsi, aux doses de 30 mg ou moins, la calcémie tend à augmenter après environ 1 semaine, alors qu'aux doses plus élevées (doses totales de 45 à 90 mg), la calcémie demeure à un taux normal pendant au moins 2 semaines et même pendant plusieurs mois. Une étude a montré qu'il existe une nette relation entre le taux de récurrence et la dose de pamidronate disodique : chez les patients recevant une seule perfusion intraveineuse de 30, de 45, de 60 et de 90 mg de pamidronate disodique, le taux de récurrence était inférieur dans le groupe qui recevait la plus forte dose, 9 mois après le traitement initial. Chez les patients dont la maladie sous-jacente est bien maîtrisée par un traitement anticancéreux, la durée de la réponse tend à être plus longue.

L'expérience clinique acquise sur le pamidronate disodique dans le traitement de la récurrence de l'hypercalcémie d'origine tumorale est limitée. En général, la réponse à un nouveau traitement est semblable à celle du premier traitement par le pamidronate disodique, sauf dans les cas où le cancer a beaucoup évolué. Il semble donc que les doses de pamidronate disodique établies pour le traitement initial de l'hypercalcémie soient également efficaces pour traiter l'hypercalcémie récidivante (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Quand le cancer est à un stade avancé, le traitement répété par le pamidronate disodique peut avoir un effet moindre, mais on ne connaît pas les mécanismes responsables de cet amoindrissement.

Dans les formes graves d'hypercalcémie, on peut augmenter la dose de Pamidronate disodique pour injection ou, en fin de compte, envisager l'administration d'un traitement concomitant (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Métastases osseuses et myélome multiple

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

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

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

Maladie osseuse de Paget

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

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

Pharmacocinétique

Caractéristiques générales : Le pamidronate a une très grande affinité pour les tissus calcifiés, et son élimination totale n'a pas été constatée pendant la durée des études cliniques.

Absorption : Le pamidronate sodique est administré par perfusion intraveineuse. Par définition, son absorption est complète lorsque prend fin la perfusion.

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

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

Biotransformation/métabolisme : Les clairances hépatique et métabolique du pamidronate disodique ne sont pas significatives

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

Dans les 72 heures qui suivent la perfusion intrapéritonéale de pamidronate, de 20 à 55 % environ de la dose se retrouvent sous forme inchangée dans l'urine, la majorité ayant été excrétée durant les premières 24 heures. Le pamidronate disodique ne semble pas être métabolisé, et, le pourcentage restant de la dose est conservé dans l'organisme (pendant la durée des études). Le pourcentage de la dose conservée dans l'organisme est indépendant de la dose elle-même (de 15 à 180 mg) et de la vitesse de perfusion (de 1,25 à 60 mg/h).

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

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance hépatique

On a étudié les paramètres pharmacocinétiques du pamidronate chez des hommes atteints du cancer qui présentaient un risque de métastases osseuses, dont la fonction hépatique était normale ($n = 6$) ou qui accusaient un dysfonctionnement hépatique léger à modéré ($n = 9$). Chaque patient a reçu une dose unique de 90 mg de pamidronate disodique administrée sous forme de perfusion durant 4 heures. Bien qu'on ait observé une différence statistiquement significative entre les paramètres pharmacocinétiques obtenus chez les patients dont la fonction hépatique était normale et chez ceux qui présentaient un dysfonctionnement hépatique, cette différence n'était pas pertinente sur le plan clinique. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, on a constaté que l'aire sous la courbe (ASC : 39,7 %) et la concentration maximale ($C_{\max}$: 28,6 %) étaient plus élevées. Cela dit, le pamidronate a tout de même été rapidement éliminé du plasma. Les concentrations du médicament n'étaient pas décelables chez les patients de 12 à 36 heures après la perfusion. Étant donné que le pamidronate disodique est administré à intervalles mensuels, on ne prévoit aucune accumulation du médicament dans l'organisme. On ne recommande aucune modification du schéma posologique du pamidronate disodique chez les patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique léger ou modéré (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance rénale

Une étude pharmacocinétique réalisée chez des cancéreux n'a fait ressortir aucune différence de l'ASC du pamidronate entre ceux présentant une fonction rénale normale et ceux accusant une insuffisance rénale légère à modérée. Chez les insuffisants rénaux gravement atteints (clairance de la créatinine < 30 mL/min), l'ASC du pamidronate était approximativement 3 fois plus élevée que chez ceux qui présentaient une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 90 mL/min) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Personnes âgées :

On ne dispose pas de données pour cette population.

Enfants :

On ne dispose pas de données pour cette population.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Protéger les fioles de la chaleur. Conserver à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

Garder le Pamidronate disodique pour injection hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux domestiques.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**Composition****Pamidronate disodique pour injection 3 mg / mL**

Une fiole contient 3 mg / mL de pamidronate disodique (formé à partir de 2,53 mg d'acide pamidronique et 0,86 mg d'hydroxyde de sodium), 47 mg / mL de mannitol USP et, pour ajuster le pH, de l'acide phosphorique NF, dans de l'eau stérile pour préparations injectables USP.

Pamidronate disodique pour injection 6 mg / mL

Une fiole contient 6 mg / mL de pamidronate disodique (formé à partir de 5,05 mg d'acide pamidronique et 1,72 mg d'hydroxyde de sodium), 40 mg / mL de mannitol USP et, pour ajuster le pH, de l'acide phosphorique NF, dans de l'eau stérile pour préparations injectables USP.

Pamidronate disodique pour injection 9 mg / mL

Une fiole contient 9 mg / mL de pamidronate disodique (formé à partir de 7,58 mg d'acide pamidronique et 2,58 mg d'hydroxyde de sodium), 37,50 mg / mL de mannitol USP et, pour ajuster le pH, de l'acide phosphorique NF, dans de l'eau stérile pour préparations injectables USP.

Le Pamidronate disodique pour injection est présenté comme suit :

Pamidronate disodique pour injection 3 mg / mL

452000 Fioles de plastique à dose unique de 10 mL conditionnées individuellement.

Pamidronate disodique pour injection 6 mg / mL

452005 Fioles de plastique à dose unique de 10 mL conditionnées individuellement.

Pamidronate disodique pour injection 9 mg / mL

452010 Fioles de plastique à dose unique de 10 mL conditionnées individuellement.

Jeter toute portion inutilisée.

Le bouchon des fioles est exempt de latex de caoutchouc naturel.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

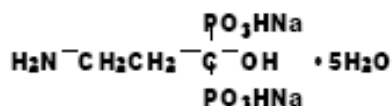
Nom propre : Pamidronate disodique

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

Formule chimique et masse moléculaire : $C_3H_9NO_7P_2Na_2 \cdot 5H_2O$

369,1 g / mol

Formule développée :



Pamidronate disodique (préparé *in situ* à partir d'acide pamidronique)

Propriétés physicochimiques

Description : Poudre cristalline incolore

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

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

ESSAIS CLINIQUES

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

Hypercalcémie d'origine tumorale

Le pamidronate disodique fait baisser le calcium plasmatique en 3 à 7 jours après le début du traitement, quel que soit le type de tumeur et indépendamment de la présence de métastases osseuses décelables. Dans des études cliniques contrôlées, jusqu'à 60 mg de pamidronate disodique ont été perfusés à des vitesses pouvant atteindre 15 mg par heure, tandis que la perfusion de 90 mg s'est étalée sur 24 heures.

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

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

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

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

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

Le pamidronate disodique n'a pas d'effet constant sur les taux plasmatiques de magnésium, ce qui confirme son absence d'effet sur le métabolisme de ce dernier.

Métastases osseuses et myélome multiple

Trois études d'envergure de phase III, l'une portant sur le myélome multiple et les deux autres, sur le cancer du sein (l'une de ces études comparant le traitement à une chimiothérapie standard et l'autre, à une hormonothérapie) ont permis de constater que 90 mg de Pamidronate disodique pour injection perfusés toutes les 3 ou 4 semaines diminuaient significativement le taux de

morbidité squelettique (nombre d'événements touchant le squelette/année; les résultats détaillés figurent ci-dessous). Ces derniers ont été définis comme les épisodes de fractures pathologiques, de radiothérapie osseuse, de chirurgie osseuse et de compression médullaire. La radiothérapie osseuse a également été significativement moins fréquente dans tous les groupes de patients qui recevaient le pamidronate disodique pour injection. La proportion des sujets qui ont présenté des événements touchant le squelette a été significativement moindre, et le délai avant l'apparition du premier événement touchant le squelette a été significativement plus long chez les patients souffrant d'un myélome multiple ou d'un cancer du sein qui bénéficiaient d'un traitement par le Pamidronate disodique pour injection et d'une chimiothérapie. On a constaté la même tendance chez les patientes qui souffraient d'un cancer du sein et qui recevaient une hormonothérapie. Un nombre moins élevé de patients atteints d'un myélome multiple qui recevaient le pamidronate disodique pour injection ont présenté des fractures pathologiques des vertèbres.

Myélome multiple

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

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

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

Métastases osseuses

Lors de 2 essais à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlés par placebo, on a comparé l'innocuité et l'efficacité de 90 mg de pamidronate disodique pour injection administrés en perfusion de 2 heures toutes les 3 ou 4 semaines durant 24 mois à un placebo, dans la prévention des événements touchant le squelette chez des patientes atteintes d'un cancer du sein et présentant au moins 2 métastases lytiques, dont 1 atteignait au moins 1 cm de diamètre. Au moment de leur admission, les patientes du premier essai recevaient une hormonothérapie, alors que les patientes du second essai recevaient une chimiothérapie.

Patientes souffrant d'un cancer du sein soumises à l'hormonothérapie

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

La réponse partielle des lésions osseuses, évaluée au moyen de la radiographie, s'est chiffrée à 30 % dans le groupe Pamidronate disodique pour injection et à 24 % dans le groupe placebo ($p = 0,202$). En outre, les scores attribués à la douleur et aux analgésiques ont affiché une augmentation significativement moindre ($p = 0,007$ et $p < 0,001$, respectivement) par rapport aux valeurs initiales dans le groupe Pamidronate disodique pour injection que dans le groupe placebo au moment de la dernière évaluation.

Patientes souffrant d'un cancer du sein soumises à la chimiothérapie

On a réparti au hasard 382 patientes recevant une chimiothérapie pour leur administrer 90 mg de pamidronate disodique pour injection ($n = 185$) ou un placebo ($n = 197$), administrés tous deux

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

La réponse complète et partielle des lésions osseuses, évaluée au moyen de la radiographie, a été significativement plus élevée dans le groupe de patientes souffrant d'un cancer du sein et soumises à une chimiothérapie ayant reçu le pamidronate disodique pour injection par rapport au groupe placebo (34 % vs 19 %, $p = 0,002$). En outre, les scores attribués à la douleur et aux analgésiques ont affiché une augmentation significativement moindre ($p = 0,050$ et $p = 0,009$, respectivement) par rapport aux valeurs initiales dans le groupe pamidronate disodique pour injection que dans le groupe placebo au moment de l'évaluation. Dans les 2 groupes de traitement, l'indice fonctionnel ECOG s'était détérioré au moment de l'évaluation par rapport aux valeurs de départ, mais cette détérioration était significativement plus marquée ($p = 0,002$) dans le groupe placebo que dans le groupe pamidronate disodique pour injection.

Maladie osseuse de Paget

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

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

Dans une étude clinique ouverte, on a réparti les patients d'après la valeur initiale des phosphatases alcalines. Ceux dont les phosphatases alcalines étaient < 500 UI/L (groupe A; $n = 65$) ou > 500 UI/L (Groupe B; $n=11$) ont reçu respectivement une perfusion de 180 à 195 mg ou de 360 à 375 mg de pamidronate disodique, respectivement, à raison de 30 mg par semaine. Dans le groupe A, la valeur des phosphatases alcalines s'est normalisée chez 80 % des patients, tandis que le rapport hydroxyproline:créatinine s'est normalisé chez 88 % des patients. En outre, la scintigraphie osseuse a mis en évidence une nette amélioration. La durée de la rémission était de 543 et de 388 jours, respectivement. Dans le groupe B, les phosphatases alcalines et le rapport

hydroxyproline:créatinine ont baissé de 80 et de 73 %, respectivement. Ces patients étaient gravement malades, et seulement 25 % d'entre eux ont présenté une rémission, d'après le rapport hydroxyproline:créatinine, avec une durée médiane de rémission relativement courte (52 jours). Dans les 2 groupes, plus de 50 % des patients ont présenté des améliorations cliniques subjectives.

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pharmacologie humaine

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Dans les études de toxicité aiguë, le pamidronate disodique était mieux toléré quand il était administré en perfusion intraveineuse ou intrapéritonéale. À court terme, que lorsqu'il était administré en bolus intraveineux, sans doute en raison des concentrations plasmatiques plus faibles. Chez la souris, les valeurs de la DL₅₀ du pamidronate disodique administré en bolus intraveineux et intrapéritonéal étaient respectivement de 20,3 mg/kg et de 40 mg/kg; chez le rat, de 80 mg/kg et de 65 mg/kg, et chez le lapin, de 18,5 mg/kg et de 190 mg/kg. Chez le chien, la DL₅₀ était > 10 mg/kg quand la dose était administrée en bolus intraveineux et > 40 mg/kg quand elle était administrée en perfusion intraveineuse.

Toxicité subaiguë et chronique

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

Chez le rat et le chien auxquels on a administré 2, 6 ou 20 mg/kg en perfusion intraveineuse à raison de 1 heure/semaine pendant 3 mois, la dose sans effet toxique s'est établie à 2 mg/kg chez les 2 espèces animales. On a constaté, à toutes les doses chez le chien, mais seulement à la dose la plus élevée chez le rat, des effets pharmacologiques non réversibles liés à la dose : accroissement de la formation d'os spongieux primaire et élargissement des métaphyses, augmentation de la calcification et altération du modelé osseux, sans altération de la minéralisation. Les autres effets observés comprenaient une réduction des phosphatases alcalines et du phosphate sérique. Le principal organe touché par les effets toxiques était le rein, mais on a également observé une inflammation et une dégénérescence de l'estomac et des poumons et,

dans une moindre mesure, de la rate, du foie et du cœur, quand des doses intraveineuses élevées étaient administrées, surtout en bolus.

Toxicité pour la reproduction

Chez le rat, le pamidronate traverse facilement la barrière placentaire et s'accumule principalement dans les os du fœtus. Les études de toxicité pour la reproduction menées chez le rat et le lapin à des doses orales ou intraveineuses comparables aux doses thérapeutiques administrées chez l'humain ont révélé que le pamidronate est à l'origine des effets indésirables et des anomalies congénitales suivants : réduction de la fertilité chez les deux sexes et chez la première génération de rejets; détresse et prolongation de la parturition menant à la mort; augmentation marquée des cas de résorption; pertes avant et après l'implantation des ovules fécondés; nombre réduit de rejets viables à la naissance; retard sur les plans de la maturation et de l'ossification du squelette; raccourcissement des os longs et anomalies vésicales et externes (dilatation et malformation des uretères, déplacement des testicules; raccourcissement du tronc, malformation des articulations; dystopie par rotation incomplète des pattes arrière; hémorragie sous-cutanée et œdème, etc.).

Une étude chez des rates en lactation a démontré que le pamidronate passait dans leur lait.

Cancérogenèse et mutagenèse

Le potentiel mutagène du pamidronate disodique a été évalué selon 3 méthodes *in vitro* (test d'Ames, test de mutation ponctuelle et test cytogénétique) et *in vivo* (test d'anomalie du noyau, test des chromatides-sœurs et test du micronoyau). Les essais *in vivo* n'ont mis en évidence aucun signe de potentiel mutagène. Les essais *in vitro* étaient également négatifs, mais on a constaté une légère augmentation du nombre d'aberrations chromosomiques dans les cellules ovariennes de hamster chinois, à la dose la plus élevée (2 500 mcg/mL) seulement.

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

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

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

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

RÉFÉRENCES

1. BERENSON JR, LICHTENSTEIN A, PORTER L, DIMOPOULOS M, BORDONI R et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *NEJM* 1996; 334: 488-493.
2. BODY JJ, MAGRITTE A, SERA J, SCULIER JP, and BORKOWSKI A. Aminohydroxypropylidene bisphosphonate (APD) treatment for tumor-associated hypercalcemia: A randomized comparison between a 3-day treatment and single 24-hour infusions. *J Bone Miner Res* 1989; 4 (6): 923-928.
3. BODY JJ, BORKOWSKI A, CLEEREN A, and BIJVOET OLM. Treatment of malignancy-associated hypercalcemia with intravenous aminohydroxypropylidene diphosphonate. *J Clin Oncol* 1986; 4 (8):1177-1183.
4. BODY JJ, POT M, BORKOWSKI A, SCULIER JP, and KLASTERSKY J. Dose/response study of aminohydroxypropylidene bisphosphonate in tumor-associated hypercalcemia. *Am J Med* 1987; 82: 957-963.
5. BOONEKAMP PM, van der WEE-PALS LJA, van WIJK-VAN LENNEP MML, THESING CW, and BIJVOET OLM. Two modes of action of bisphosphonates on osteoclastic resorption of mineralized matrix. *Bone Miner* 1986; 1: 27-39.
6. CAL JC, and DALEY-YATES PT. Disposition and nephrotoxicity of 3-amino-1-hydroxypropylidene-1,1-bisphosphonate (APD) in rats and mice. *Toxicology* 1990; 65:179-197.
7. COLEMAN RE, and PUROHIT OP. Osteoclast inhibition for the treatment of bone metastases. *Cancer Treatment Reviews* 1993; 19:79-103.
8. COLEMAN RE, and RUBENS RD. 3(amino-1,1-hydroxypropylidene) bisphosphonate (APD) for hypercalcemia of breast cancer. *Br J Cancer* 1987; 56: 465-469.
9. COLEMAN RE, WOLL PJ, SCRIVENER W, RUBENS RD. Treatment of bone metastases from breast cancer with (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate (APD). *Br J Cancer* 1988; 58: 621-625.
10. DALEY-YATES PT, DODWELL DJ, PONGCHAIDECHA M, COLEMAN RE and HOWELL A. The clearance and bioavailability of pamidronate in patients with breast cancer and bone metastases. *Calcif Tissue Int* 1991; 49: 433-435.
11. European Medicines Agency, CHMP Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, September 2015 PRAC recommendations on signals meeting, London, United Kingdom: September 2015.EMA/PRAC/590240/2015.
Available at:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2015/09/WC500193943.pdf. Accessed: 31 May 2018.

12. FITTON A, and McTAVISH D. Pamidronate. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in resorptive bone disease. *Drugs* 1991; 41: 289-318.
13. FLANAGAN AM, and CHAMBERS TJ. Inhibition of bone resorption by bisphosphonate; interactions between bisphosphonates, osteoclasts, and bone. *Calcif Tissue Int* 1991; 49:407-415.
14. FOLAY-NOLAN D, DALY MJ, WILLIAMS D, WASTI A, and MARTIN M. Pamidronate associated hallucinations. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 927-928.
15. FRAUNFELDER FW, FRAUNFELDER FT, and JENSVOLD B. Scleritis and Other Ocular Side Effects Associated With Pamidronate Disodium. *Am J Ophthalmol* 2003; 135 (2): 219 – 222.
16. Froelich. K, Radeloff. A, Kohler. C, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the external ear canal: a retrospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 268(8):1219-25.
17. GRAEPEL P, BENTLEY P, FRITZ H, MIYAMOTO M, and SLATER SR. Reproduction toxicity studies with pamidronate. *Arzneim Forsch / Drug Res* 1992; 42: 654-667.
18. HARINCK HIJ, BIJVOET OLM, PLANTINGH AST, BODY JJ, ELTE JWF, SLEEBOOM HP, WILDIERS J, and NEIJT JP. Role of bone and kidney in tumour-induced hypercalcemia and its treatment with bisphosphonate and sodium chloride. *Am J Med* 1987; 82:1133-1142.
19. HARINCK HIJ, PAPAPOULOS SE, BLANKSMA HJ, MOOLENAAR AJ, VERMEIJ P, and BIJVOET OLM. Paget's disease of bone: early and late responses to three different modes of treatment with aminohydroxypropylidene bisphosphonate (APD). *Br Med J* 1987; 295: 1301-1305.
20. HOSKING DJ, COWLEY A, and BUCKNALL CA. Rehydration in the treatment of severe hypercalcemia. *Q J Med* 1981; 200: 473-481.
21. Hrabovsky MR, Ang GS, Whyte IF. Pseudotumour cerebri associated with disodium pamidronate. *Scottish Medical Journal* 2010; 55(2):58.
22. HUGHES DE, MIAN M, GUILLARD-CUMMING DF, and RUSSELL RGG. The cellular mechanism of action of bisphosphonates. *Drugs Exptl Clin Res* 1991; 17:109-114.
23. KELLIHAN MJ, and MANGINO PD. Pamidronate. *Ann of Pharmacother* 1992; 26: 1262-1269.

24. LEYVRAZ S, HESS U, FLESCHE G, BAUER J, SAUFFE S, FORD JM, and BURCKHARDT P. Pharmacokinetics of pamidronate in patients with bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:788-792.
25. LOWIK CWGM, VAN DER PLUIJM G, VAN DER WEE-PALS LJA, BLOYS VAN TRESLONG-DE GROOT H, and BIJVOET OLM. Migration and phenotypic transformation of osteoclast precursors into mature osteoclasts: The effect of bisphosphonate. *J Bone Miner Res* 1988; 3 (2):185-192.
26. MASUD T, and FRANCIS RM. Adverse effects of drugs for bone disease. *Adv Drug React Bull* 1992; (155): 583-586.
27. MORTON AR, CANTRILL JA, CRAIG AE, HOWELL A, DAVIES M, and ANDERSON DC. Single dose versus daily intravenous aminohydroxypropylidene bisphosphonate (APD) for the hypercalcemia of malignancy. *Br Med J* 1988; 296: 811-814.
28. MORTON AR, CANTRILL JA, PILLAI GV, MCMAHON A, ANDERSON DC, and HOWELL A. Sclerosis of lytic bone metastases after disodium aminohydroxypropylidene bisphosphonate (APD) in patients with breast carcinoma. *Br Med J* 1988; 297: 772-773.
29. Polizzotto MN, Cousins V, Schwarzer AP. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal. *Br J Haematol* 2006; 132(1):114.
30. PUROHIT OP, ANTHONY C, RADSTONE CR, OWEN J and COLEMAN RE. High-dose intravenous pamidronate for metastatic bone pain. *Br J Cancer* 1994; 70: 554-558.
31. RALSTON SH, GALLAGHER SJ, PATEL U, DRYBURGH FJ, FRASER WD, COWAN RA, and BOYLE IT. Comparison of three intravenous bisphosphonates in cancer-associated hypercalcemia. *Lancet* 1989; 11 (8673): 1180-1182.
32. RALSTON SH, GALLACHER SJ, PATEL U, CAMPBELL J, and BOYLE IT. Cancer-associated hypercalcemia: Morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med* 1990; 112 (7): 499-504.
33. Ralston SH, Alzaid AA, Gardner MD, et al. Treatment of cancer associated hypercalcaemia with combined aminohydroxypropylidene diphosphonate and calcitonin. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292(6535):1549-50.
34. RITCH PS. Treatment of cancer-related hypercalcemia. *Semin Oncol* 1990; 17 (2 Suppl 5): 26-33.
35. RYAN PJ, and SAMPATH R. Idiopathic orbital inflammation following intravenous pamidronate. *Rheumatology* 2001; 40: 956-957.

36. Ryan P J, Gibson T, Fogelman I. Bone scintigraphy following intravenous pamidronate for Paget's disease of bone. *J Nucl Med* 1992; 33:1589-93.
37. SATO M, GRASSER W, ENDO N, AKINS R, SIMMONS H, THOMPSON DD, GOLUB E, and RODAN GA. Bisphosphonate action; Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest* 1991; 88: 2095-2105.
38. SAWYER N, NEWSTEAD C, DRUMMOND A, NEWLAND A, and CUNNINGHAM J. One-shot high-dose pamidronate disodium (APD): effective, simple treatment for hypercalcemia in haematological malignancy. *Clin Lab Haematol* 1989; 11: 179-184.
39. SERIS ES. Perspectives: a practical guide to the use of pamidronate in the treatment of Paget's disease. *J Bone Mineral Res* 1994; 9 (3):303-304.
40. SHAHINIAN VB, KUO YF, FREEMAN JL, and GOODWIN JS. Risk of Fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jan 13;352(2):154-64.
41. SHINODA H, ADAMEK G, FELIX R, FLEISCH H, SCHENK R, and HAGAN P. Structure-activity relationships of various bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 1983; 35: 87-99.
42. SILVERMAN P, and DISTELHORST CW. Metabolic emergencies in clinical oncology. *Semin Oncol* 1989; 16 (6): 504-515.
43. THIEBAUD D, JAEGER PH, JACQUET AF, and BURCKHARDT P. Dose response in the treatment of malignant hypercalcemia by a single infusion of the bisphosphonate AHPBP (APD). *J Clin Oncol* 1988; 6 (5): 762-768.
44. THURLIMANN B, MORANT R, JUNGI WF, and RADZIWILL A. Pamidronate for pain control in patients with malignant osteolytic bone disease: a prospective dose-effect study. *Supportive Care Cancer* 1992; 2: 61-65.
45. Thiebaud D, Jacquet AF, Burckhardt P. Fast and effective treatment of malignant hypercalcemia. Combination of suppositories of calcitonin and a single infusion of 3-amino 1-hydroxypropylidene-1 bisphosphonate. *Arch Intern Med* 1990; 150:2125-28.
46. WINGEN F, and SCHMAHL D. Pharmacokinetics of the osteotropic diphosphonate 3-amino-1-hydroxypropane-1,1-diphosphonic acid in mammals. *Arzneimittelforschung* 1987; 37 (II) (9): 1037-1042.
47. YATES AJP, MURRAY RML, JERUMS GJ, and MARTIN TJ. A comparison of single and multiple intravenous infusions of 3-amino-1-hydroxypropylidene-1,1-bisphosphonate (APD) in the treatment of hypercalcemia of malignancy. *Aust N Z J Med* 1987; 17: 387-391.

48. VALENTIN-OPRAN A, CHARHON SA, MEUNIER PJ, EDOUARD CM, ARLOT ME. Quantitative histology of myeloma-induced bone changes. Br J Haematol 1982; 52:601-610.
49. PrAdredia^{MD} (pamidronate disodique pour injection), N° de contrôle : 172078. Monographie de produit, NOVARTIS PHARMA CANADA INC., Date de révision : 17 avril 2014.
50. Pamidronate disodique pour injection, N° de contrôle : 220092, Monographie de produit, Pfizer Canada SRI, Date de révision : 11 décembre 2018.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE
VOTRE MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT**

^{Pr} PAMIDRONATE DISODIQUE POUR INJECTION

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Pamidronate disodique pour injection** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Pamidronate disodique pour injection**.

Mises en garde et précautions importantes

Les effets secondaires possibles de l'emploi du pamidronate disodique comprennent :

- Ostéonécrose de la mâchoire (une maladie grave de l'os qui affecte la mâchoire).
- Détérioration de la fonction rénale. Le Pamidronate disodique pour injection ne doit pas être administré aux patients dont la fonction rénale est gravement réduite.
- La dose unique de Pamidronate disodique pour injection ne doit pas excéder 90 mg, et elle doit être administrée à la vitesse de perfusion recommandée.

Pourquoi le Pamidronate disodique pour injection est-il utilisé?

Le Pamidronate disodique pour injection sert à traiter :

- l'excès de calcium dans le sang causé par le cancer (hypercalcémie d'origine tumorale);
- les tumeurs osseuses résultant de la propagation d'un cancer provenant d'un autre organe, et le myélome multiple;
- la maladie osseuse de Paget chez les patients aux prises avec des symptômes.

Comment le Pamidronate disodique pour injection agit-il?

Le Pamidronate disodique pour injection est un bisphosphonate qui se fixe solidement à l'os et ralentit la vitesse de son renouvellement, contribuant ainsi à réduire la quantité de calcium dans le sang et la perte osseuse.

Quels sont les ingrédients du Pamidronate disodique pour injection?

Ingrédient médicinal : Pamidronate disodique

Ingrédients non médicinaux : Mannitol, acide phosphorique, hydroxyde de sodium et eau pour injection.

Le Pamidronate disodique pour injection est offert sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution

Le Pamidronate disodique pour injection est disponible en trois teneurs, soit 3 mg / mL, 6 mg / mL et 9 mg / mL, et celles-ci sont présentées en fioles de plastique à dose unique de 10 mL emballées individuellement.

Le bouchon des fioles est exempt de tout latex de caoutchouc naturel.

Le Pamidronate disodique pour injection est d'abord dilué, puis administré en perfusion dans une veine.

Vous ne devez pas employer le Pamidronate disodique pour injection si :

- vous êtes allergique au Pamidronate disodique pour injection ou à d'autres bisphosphonates;
- vous êtes enceinte;
- vous allaitez.

Si vous êtes dans l'une ou l'autre de ces situations, **dites-le à votre médecin avant de recevoir le Pamidronate disodique pour injection.**

Avant de prendre le Pamidronate disodique pour injection, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous souffrez d'une maladie du cœur, du foie ou des reins;
- vous présentez une carence en calcium ou en vitamine D (en raison, par exemple, de votre alimentation ou de troubles digestifs);
- vous souffrez de problèmes dentaires ou planifiez toutes autres interventions dentaires;
- vous ressentez de la douleur, de l'enflure ou un engourdissement à la mâchoire, ou encore une lourdeur à la mâchoire, ou si vous avez une dent qui bouge;
- vous souffrez d'un problème des yeux;
- vous souffrez d'un problème des oreilles;
- vous avez des lésions dans la bouche, ce qui pourrait mener à une ostéonécrose de la mâchoire;
- votre médecin pourrait vouloir vérifier si vous :
 - fumez;
 - avez ou avez déjà eu des problèmes de gencives ou de dents;
 - avez une prothèse dentaire mal ajustée;
 - présentez d'autres maladies, par exemple si vous avez trop peu de globules rouges (anémie) ou si votre sang ne peut former de caillots normalement.

Il est possible que votre médecin vous recommande d'arrêter le traitement par Pamidronate disodique pour injection jusqu'à ce que les lésions dans votre bouche soient guéries.

Autres mises en garde à connaître :

Avant d'entreprendre un traitement par le Pamidronate disodique pour injection

Assurez-vous d'avoir discuté du traitement par le Pamidronate disodique pour injection avec votre médecin. Vous ne pourrez recevoir un traitement par le Pamidronate disodique pour injection qu'après avoir subi un examen médical complet. Avant d'amorcer un traitement par le Pamidronate disodique pour injection, votre médecin peut également vous demander de passer un examen dentaire et de vous soumettre aux traitements préventifs nécessaires, étant donné que certains patients ayant subi des interventions dentaires telles que l'extraction d'une dent ont ressenti des effets indésirables au cours du traitement par le Pamidronate disodique pour injection. Ceci touche aussi les patients atteints d'infections dentaires ou atteints d'une maladie parodontale (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 le Pamidronate disodique pour injection (voir EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE).

Pendant le traitement par le Pamidronate disodique pour injection

Assurez-vous de boire suffisamment de liquide avant la perfusion de façon à prévenir la déshydratation, selon les instructions de votre médecin.

Il est possible que vous ayez à prendre des suppléments de calcium et de vitamine D pendant votre traitement, pour prévenir la baisse du taux de calcium.

Il est important que votre médecin surveille l'évolution du traitement à intervalles réguliers. Comme les bisphosphonates (la classe de médicaments à laquelle appartient le Pamidronate disodique pour injection) peuvent endommager les reins (de très rares cas de détérioration de la fonction rénale, incluant l'insuffisance rénale et la mort, ont été rapportés lors de l'emploi du Pamidronate disodique pour injection), votre médecin voudra peut-être faire des prises de sang, surtout après le début du traitement par le Pamidronate disodique pour injection et avant chaque dose additionnelle.

Votre médecin voudra peut-être aussi faire d'autres prises de sang si vos taux de globules blancs, de globules rouges et/ou de plaquettes sont bas.

Extraction dentaire et autres interventions dentaires

Durant le traitement par le Pamidronate disodique pour injection, vous devez éviter dans la mesure du possible de subir une extraction dentaire ou autres interventions dentaires (excluant le nettoyage de dents de routine). Durant le traitement par le Pamidronate disodique pour injection, veuillez consulter votre médecin si vous devez subir une intervention dentaire (excluant le nettoyage de dents de routine). Il est important de maintenir une bonne hygiène dentaire, comme il est recommandé de subir un examen dentaire à intervalles réguliers.

Femmes enceintes ou qui allaitent

Vous devez signaler à votre médecin si vous :

- êtes enceinte ou si vous envisagez de le devenir avant de recevoir le Pamidronate disodique pour injection. Le Pamidronate disodique pour injection ne doit pas être administré durant la grossesse.
- allaitez ou avez l'intention de le faire. Les mères qui reçoivent le Pamidronate disodique pour injection ne doivent pas allaiter leur bébé.

Femmes aptes à avoir des enfants

Vous devez utiliser une méthode contraceptive très efficace durant le traitement.

Usage chez les enfants, les adolescents et les personnes âgées

Le Pamidronate disodique pour injection n'a pas fait l'objet d'études rigoureuses chez les enfants et les adolescents. Tant que nous n'aurons pas acquis plus de connaissances à ce sujet, il est recommandé de réserver l'administration du Pamidronate disodique pour injection aux adultes.

Les personnes âgées de 65 ans ou plus peuvent recevoir le Pamidronate disodique pour injection sans danger pour autant qu'elles n'aient pas de problème cardiaque, hépatique ou rénal grave. Consultez votre médecin si vous avez des questions à ce sujet.

Conduite automobile ou manœuvre de machines

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

Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Le produit suivant est susceptible d'interagir avec le Pamidronate disodique pour injection :

Autres bisphosphonates, de la calcitonine, de la thalidomide ou des suppléments vitaminés.

Comment prendre le Pamidronate disodique pour injection :

Le Pamidronate disodique pour injection ne peut être administré qu'en perfusion lente dans une veine. La dose appropriée sera déterminée par votre médecin.

Posologie habituelle :

Hypercalcémie d'origine tumorale : 30 à 90 mg.

Tumeurs aux os ou myélome multiple : 90 mg, toutes les 3 ou 4 semaines.

Maladie osseuse de Paget : 30 à 60 mg en une perfusion.

Une perfusion peut durer une heure ou plus, selon la dose administrée et l'état de vos reins. Vous pourriez également recevoir une solution saline pour vous réhydrater.

Surdose :

Si vous croyez avoir pris une trop grande quantité de Pamidronate disodique pour injection, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Effets secondaires possibles du Pamidronate disodique pour injection :

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles du Pamidronate disodique pour injection. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires très courants :

Ces effets secondaires touchent plus de 1 patient sur 10.

- Fièvre et symptômes qui font penser à la grippe, accompagnés de frissons et, parfois, de fatigue et de malaise général (ces effets sont passagers);
- Faible taux de calcium et de phosphate dans le sang ;
- Fatigue et manque d'énergie.

Si l'un de ces effets vous atteint gravement, **dites-le à votre médecin.**

Effets secondaires courants :

Ces effets secondaires peuvent toucher entre 1 et 10 patients sur 100 patients.

- Faible taux de globules rouges dans le sang
- Faible taux de globules blancs dans le sang
- Faible taux sanguin de plaquettes (cellules dans le sang qui contribuent à arrêter les saignements)
- Maux de tête
- Troubles du sommeil
- Irritation des yeux
- Hypertension artérielle (haute pression)
- Anomalies du rythme cardiaque (fibrillation auriculaire)
- Vomissements
- Perte d'appétit
- Douleur abdominale
- Diarrhée
- Constipation
- Douleur à l'estomac
- Mal au cœur (nausées)
- Éruptions cutanées
- Douleur généralisée
- Faible taux de potassium et de magnésium dans le sang
- Douleur passagère dans les muscles et les articulations

Si l'un de ces effets vous atteint gravement, **dites-le à votre médecin.**

Effets secondaires peu courants :

Ces effets secondaires peuvent toucher entre 1 et 10 patients sur 1 000 patients

- Agitation
- Crampes musculaires
- Hypotension (basse pression)
- Démangeaisons
- Anomalie des résultats des épreuves hépatiques
- Problèmes touchant l'os de la mâchoire (ostéonécrose de la mâchoire)

Si l'un de ces effets vous atteint gravement, **dites-le à votre médecin.**

Les effets secondaires suivants ont été rapportés par certains patients prenant le pamidronate disodique :

- Rougeur et/ou enflure douloureuses des yeux, douleur du globe oculaire, photophobie, larmolement excessif ou réduction de la vision. Vous devez rapporter ces symptômes à votre médecin, car ils peuvent être le signe de complications plus graves.

- Problèmes touchant l'os de la mâchoire (ostéonécrose de la mâchoire). L'hygiène dentaire est un élément important de vos soins généraux et peut diminuer de manière importante le risque d'apparition de ce type de problème. 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, aux dents ou à la mâchoire, ou si vos gencives ou votre bouche tardent à guérir. Toute plaie consécutive à l'extraction d'une dent tardant à guérir ou toute infection dentaire chronique doit être signalée au médecin et faire l'objet d'une évaluation. Si vous remarquez un autre effet quelconque, signalez-le immédiatement à votre médecin. De plus, durant le traitement par le Pamidronate disodique pour injection, vous devez éviter dans la mesure du possible de subir une extraction dentaire ou autres interventions dentaires (excluant le nettoyage de dents de routine). Durant le traitement par le Pamidronate disodique pour injection, veuillez consulter votre médecin si vous devez subir une intervention dentaire (excluant le nettoyage de dents de routine) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Extraction dentaire et autres interventions dentaires).

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Fréquent			
• Faible taux de plaquettes dans le sang qui, dans les cas graves, peut causer des saignements ou des ecchymoses (bleus) spontanés			√
• Faible taux de globules blancs qui peut causer de la fièvre, des ulcères buccaux ou des infections de la gorge, des oreilles, de la peau ou des poumons (pneumonie)			√
• Picotement, engourdissement ainsi que spasmes et contractions musculaires, symptômes d'un faible taux de calcium			√
• Anomalies du rythme cardiaque (fibrillation auriculaire)			√
Peu fréquent			
• Grave réaction allergique à l'origine de difficultés respiratoires, de l'enflure des lèvres et de la langue ou d'une chute brutale de la pression sanguine			√
• Ostéonécrose de la mâchoire (engourdissement ou sensation de lourdeur de la mâchoire; mauvaise cicatrisation des gencives, surtout après une intervention dentaire; dent qui bouge; os à découvert dans la bouche; douleur à la bouche, aux dents ou à la mâchoire; enflure ou infection des gencives; mauvaise haleine)			√
• Ostéonécrose du conduit auditif externe (infections chroniques des oreilles, douleur aux oreilles, écoulement provenant des oreilles)			√
• Convulsions			
• Syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne (maux de tête modérés ou sévères, bourdonnements dans les oreilles, nausées, vomissements, étourdissements, vision floue ou faible, brefs épisodes de cécité, vision double, éclairs lumineux, douleur au cou, aux épaules ou au dos)			√
• Insuffisance rénale (changement de couleur des urines ou absence de production d'urine, variations des résultats des épreuves de la fonction rénale, lombalgie, nausées, perte d'appétit)			√
• Lésion aux reins, y compris aggravation d'une maladie rénale préexistante			√
Rare			
• Présence de protéines dans l'urine			√
Très rare			
• Choc anaphylactique			√

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
• Présence de sang dans l'urine			√
• Maladie cardiaque caractérisée par l'essoufflement et la rétention aqueuse			√
• Réactivation de l'herpès et du zona			√
• Confusion et hallucinations visuelles			√
• Taux élevé de sodium et de potassium dans le sang			√
Fréquence inconnue			
• Douleur du globe oculaire et/ou enflure des yeux			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conserver la Pamidronate disodique pour injection à une température comprise entre 15 °C – 30 °C, et à l'abri de la chaleur. Conservez ce médicament dans son emballage d'origine.

Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux domestiques.

Le Pamidronate disodique pour injection ne doit plus être utilisé après la date de péremption qui figure sur l'étiquette du produit. Rappelez-vous de retourner tout médicament non utilisé à votre pharmacien.

Pour de plus amples renseignements au sujet du Pamidronate disodique pour injection :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements destinés aux patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), le site Web de Fresenius Kabi Canada (<http://www.fresenius-kabi.com/fr-ca/>), ou en téléphonant le 1-877-821-7724.

Le présent dépliant a été préparé par :

Fresenius Kabi Canada Ltée

Galaxy Blvd, bureau 100

Toronto, ON M9W 0C8

Dernière révision : 12 mars 2019