

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **Pr ACIDE ZOLÉDRONIQUE POUR INJECTION CONCENTRÉ**

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

#### **Régulateur du métabolisme osseux**

Strides Pharma Canada Inc.  
1565, Boul. Lionel-Boulet  
Varenes, Quebec  
Canada, J3X 1P7

Date de révision:  
le 11 août 2020

N° de contrôle de la présentation : 241322

## Tables des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	25
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	25
SURDOSAGE .....	30
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	31
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	36
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	36
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>38</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	38
ESSAIS CLINIQUES .....	39
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	49
TOXICOLOGIE .....	50
RÉFÉRENCES .....	59
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>61</b>

# Pr ACIDE ZOLÉDRONIQUE POUR INJECTION CONCENTRÉ

Pour perfusion intraveineuse

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Perfusion intraveineuse	Concentré : 4 mg d'acide zolédronique/5 mL†	Concentré : mannitol, citrate de sodium et eau pour injection <i>Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

† Quantité équivalant 4,264 mg d'acide zolédronique monohydraté.

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

#### Hypercalcémie d'origine tumorale

L'acide zolédronique pour injection concentré est indiqué dans le traitement de l'hypercalcémie d'origine tumorale, après une réhydratation appropriée à l'aide d'une solution saline. Avant d'instaurer un traitement par l'acide zolédronique pour injection concentré. On recommande de stimuler l'excrétion rénale de l'excédent de calcium en rétablissant et en maintenant un équilibre hydrique et un débit urinaire suffisants.

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

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

L'acide zolédronique pour injection concentré ne doit être administré que par un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans l'utilisation des bisphosphonates intraveineux.

## CONTRE-INDICATIONS

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

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

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

## Généralités

### Interactions médicamenteuses

Les patients traités par l'acide zolédronique pour injection concentré ne doivent pas recevoir en concomitance, d'autres médicaments contenant de l'acide zolédronique.

L'acide zolédronique pour injection concentré ne doit pas être administré avec d'autres bisphosphonates dans le traitement de l'hypercalcémie, parce que les effets d'une telle association sont inconnus.

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

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

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

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

L'acide zolédronique pour injection concentré ne doit pas être mélangé à des solutés destinés à l'administration intraveineuse contenant du calcium.

### **Capacité de conduire ou d'utiliser des machines**

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

### **Hypocalcémie**

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

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

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

Il importe de mesurer le taux sérique de calcium corrigé en fonction de l'albumine avant l'administration de chaque dose d'acide zolédronique pour injection concentré et périodiquement

durant le traitement (voir la section **Surveillance et épreuves de laboratoire**). La prise de l'acide zolédronique pour injection est contre-indiquée chez les patients dont on n'a pas corrigé l'hypocalcémie au moment de la perfusion (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Hypercalcémie d'origine tumorale**

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

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

### **Carcinogénèse et mutagénèse**

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

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

### **Cardiovasculaire**

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

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

## **Insuffisance hépatique**

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

## **Appareil locomoteur**

### **Fractures fémorales atypiques**

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

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

### **Douleur musculosquelettique**

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

### **Ostéonécrose**

## Ostéonécrose de la mâchoire

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

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

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

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



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

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

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

### **Ostéonécrose d'autres parties du corps**

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

### **Ophthalmologique**

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

### **Considérations périopératives**

Les patients traités avec l'acide zolédronique pour injection concentré devront éviter les interventions dentaires invasives, si possible. Les biopsies ne sont pas recommandées à moins qu'on soupçonne la présence de métastases à la mâchoire. Chez les patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire pendant un traitement par des bisphosphonates, la chirurgie dentaire pourrait exacerber leur état. Dans les cas de patients devant subir une intervention dentaire, on ne dispose d'aucune donnée suggérant que l'interruption du traitement par les bisphosphonates diminuerait le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Le médecin traitant doit donc se fier à son jugement clinique pour établir un plan de traitement en fonction de l'évaluation des risques par rapport aux bienfaits chez chaque patient (voir aussi la section **Appareil locomoteur, Ostéonécrose, Ostéonécrose de la mâchoire**).

## **Rénal**

Il est recommandé de vérifier la fonction rénale de tous les patients avant l'administration de chaque dose d'acide zolédronique pour injection concentré et périodiquement durant le traitement.

### **Détérioration de la fonction rénale**

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

Les bisphosphonates, dont l'acide zolédronique pour injection, ont été associés à des cas de détérioration de la fonction rénale. **Les facteurs pouvant accroître le potentiel de détérioration de la fonction rénale, citons la déshydratation, l'insuffisance rénale préexistante, les traitements répétés par l'acide zolédronique pour injection concentré ou par d'autres bisphosphonates ou la perfusion de l'acide zolédronique pour injection concentré d'une durée plus courte que celle qui est actuellement recommandée (la dose de 4 mg doit être administrée en une seule perfusion intraveineuse d'une durée d'au moins 15 minutes, après avoir été diluée dans au moins 100 mL de solution). L'administration concomitante de médicaments pouvant avoir des effets néphrotoxiques (notamment l'AAS, les AINS, les diurétiques et les inhibiteurs de l'ECA) peut également accroître le potentiel de détérioration de la fonction rénale. Il convient d'évaluer la fonction rénale avant l'administration de chaque dose de l'acide zolédronique pour injection concentré et d'exercer une surveillance étroite de celle-ci durant le traitement.** Des événements tels qu'une détérioration de la fonction rénale ou l'évolution vers une insuffisance rénale (dont certains se sont révélés mortels), de même que la nécessité de recourir à la dialyse ont été rapportés, quoique très rarement, chez des patients atteints de cancer (p. ex., ceux qui présentaient une hypercalcémie d'origine tumorale et (ou) une néphropathie préexistante) suivant l'administration de la dose initiale ou d'une dose unique d'acide zolédronique pour injection. Des augmentations de la créatininémie peuvent survenir chez certains patients après un traitement répétitif avec d'acide zolédronique aux doses recommandées. Les patients qui présentent une détérioration manifeste de la fonction rénale doivent faire l'objet d'une évaluation appropriée, et il convient de soupeser chez eux les risques par rapport aux avantages pouvant être rattachés à la poursuite du traitement par l'acide zolédronique pour injection concentré (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

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

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

## **Respiratoire**

### **Asthme**

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

## **Populations particulières**

### **Insuffisance rénale :**

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

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

Il faut mesurer la créatininémie avant l'administration de chaque dose d'acide zolédronique injectable.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée qui présentent des métastases osseuses découlant de tumeurs solides et des lésions ostéolytiques associées au myélome multiple, il est recommandé d'amorcer le traitement par l'acide zolédronique injectable à dose réduite. Les patients qui présentent une détérioration manifeste de la fonction rénale pendant le traitement doivent faire l'objet d'une évaluation appropriée, et il convient de soupeser chez eux les risques et les avantages de la poursuite du traitement par l'acide zolédronique pour injection.

concentré. S'il faut poursuivre l'administration de l'acide zolédronique injectable chez ces patients, elle ne doit être reprise que lorsque la créatininémie revient à une valeur se situant à plus ou moins 10 % de la valeur mesurée au départ (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Femmes aptes à procréer**

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

### **Femmes enceintes :**

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

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

### **Femmes qui allaitent :**

L'acide zolédronique pour injection concentré est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**), car il n'existe pas de données cliniques sur l'administration de l'acide zolédronique pour injection concentré aux femmes qui allaitent, et on ignore si le médicament passe dans le lait maternel. Lors d'une étude réalisée chez des rates en lactation, on a constaté qu'un autre bisphosphonate, AREDIA\* (pamidronate), passait dans le lait

---

\* PrAREDIA\* est une marque déposée.

maternel. Les femmes traitées par l'acide zolédronique pour injection concentré ne doivent donc pas allaiter.

### **Fertilité**

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

### **Enfants (< 18 ans)**

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

### **Ostéogenèse imparfaite (OI) chez l'enfant**

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

### **Personnes âgées (> 65 ans) :**

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

Les essais cliniques contrôlés sur l'emploi de l'acide zolédronique pour injection dans le traitement des métastases osseuses associées aux tumeurs solides et des lésions ostéolytiques associées au myélome multiple chez des patients de plus de 65 ans ont démontré une efficacité et une innocuité égales à celles qu'on a observées chez les sujets plus jeunes. La proportion de patients ayant présenté des complications osseuses était moins élevée dans le groupe de traitement par l'acide zolédronique pour injection que dans le groupe placebo et semblable à celle qu'on a observée dans le groupe de traitement par AREDIA\* (pamidronate) à 90 mg. De façon générale, les patients âgés ont éprouvé des effets indésirables semblables à ceux qui ont

---

<sup>Pr</sup>AREDIA\* est une marque déposée.

été signalés dans l'ensemble de la population. Cependant, en raison de la fréquence accrue de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, et de la présence d'affections ou de traitements médicamenteux concomitants chez les patients âgés, l'acide zolédronique pour injection concentré doit être administré avec prudence chez cette population de patients.

### **Race :**

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

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

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

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

Chez les patients qui souffrent d'hypercalcémie d'origine tumorale, il faut surveiller le taux de calcium ionisé ou le taux de calcium sérique total (corrigé en fonction de l'albumine) au cours du traitement par l'acide zolédronique pour injection concentré. Chez ces patients, le taux de calcium sérique ne reflète pas toujours la gravité de l'hypercalcémie, car ceux-ci présentent souvent une hypoalbuminémie concomitante. La valeur corrigée du calcium sérique doit être calculée au moyen d'algorithmes reconnus, par exemple : concentration de calcium sérique corrigée en fonction de l'albumine ( $Ca_c$ , mmol/L) =  $Ca_t + 0,02$  (médiane de l'éventail du taux d'albumine – albumine mesurée).

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

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

## **Aperçu des effets indésirables du médicament**

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

Semblables à celles que l'on observe avec les autres bisphosphonates, les réactions indésirables à l'acide zolédronique pour injection sont généralement légères et de courte durée. L'effet le plus fréquent lié à l'administration du produit par voie intraveineuse est la fièvre. Une réaction aiguë, se manifestant par de la fièvre, de la fatigue, une douleur osseuse et/ou une arthralgie, une myalgie, des frissons, des symptômes pseudogrippaux, de l'arthrite et un gonflement articulaire a été fréquemment signalée dans les 3 jours suivant l'administration de l'acide zolédronique pour injection; les symptômes sont habituellement disparus en quelques jours.

Des cas de réactions gastro-intestinales telles que nausées et vomissements ont été signalés fréquemment après la perfusion intraveineuse d'acide zolédronique pour injection. Des cas peu fréquents de réactions au point de perfusion ont également été signalés, comme de la rougeur ou un œdème et/ou de la douleur.

Une éruption cutanée ou un prurit et des douleurs thoraciques ont été peu fréquemment signalés à la suite du traitement par de l'acide zolédronique pour injection.

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

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

On a rapporté de rares cas de pneumopathie interstitielle après le traitement par de l'acide zolédronique pour injection.

## **Effets indésirables observés au cours des essais cliniques**

### **Essais cliniques sur l'hypercalcémie d'origine tumorale**

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

Les patients traités par l'acide zolédronique pour injection concentré peuvent connaître une baisse de la calcémie pouvant conduire à une hypocalcémie asymptomatique. Cela entraîne

souvent une réduction de l'excrétion rénale de calcium accompagnée d'une chute de la phosphatémie ne commandant aucun traitement.

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

Le tableau 1 présente une liste des effets indésirables ayant été considérés comme liés au traitement lors des essais sur l'hypercalcémie d'origine tumorale.

**Tableau 1 - Effets indésirables considérés comme étant liés au traitement et signalés lors des essais sur l'hypercalcémie d'origine tumorale**

	<b>Acide zolédronique pour injection à 4 mg % (N=86)</b>	<b>AREDIA* 90 mg % (N=103)</b>
Fièvre	7,0	9,7
Hypocalcémie	5,8	1,9
Hypophosphatémie	3,5	1,0
Nausées	1,2	1,0
Prurit	1,2	0
Douleurs osseuses	1,2	1,0
Hypomagnésémie	1,2	0
Dysgueusie	1,2	0
Soif	1,2	0
Pancytopenie	1,2	0
Arthralgie	1,2	0
Bradycardie	1,2	0
Confusion	1,2	0
Fatigue	1,2	0
Hallucinations	1,2	0
Vomissements	1,2	0
Douleur thoracique	1,2	0

### **Essais cliniques sur les métastases osseuses associées aux tumeurs solides et les lésions ostéolytiques associées au myélome multiple**

Les données sur les effets indésirables relativement aux métastases osseuses associées aux tumeurs solides et aux lésions ostéolytiques associées au myélome multiple sont basées sur la phase principale et la phase de prolongation des trois essais pivots contrôlés menés dans cette indication (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE** et **ESSAIS CLINIQUES**). Ces essais comprenaient 2 042 patients évaluable sur le plan de l'innocuité, lesquels ont reçu l'un des traitements suivants : acide zolédronique pour injection (4 mg), AREDIA\* (pamidronate, 90 mg), ou placebo. Parmi les 2 042 patients ayant été admis à la phase principale des essais, 969



ont terminé la phase principale, 619 ont été admis à la phase de prolongation sur l'innocuité et 347 ont poursuivi la phase de prolongation jusqu'à la fin. La durée médiane de l'exposition à l'acide zolédronique pour injection (4 mg) (phase principale et phase de prolongation) a été de 10,5 mois dans le cas des patients atteints d'un cancer de la prostate, de 12,8 mois chez les patientes atteintes d'un cancer du sein et d'un myélome multiple et enfin de 4,0 mois pour les patients atteints d'un cancer du poumon et les sujets porteurs d'un autre type de tumeurs solides. La durée moyenne de l'exposition à l'acide zolédronique pour injection (4 mg) (phase principale et phase de prolongation) a été de 11,8 mois dans le cas des patients atteints d'un cancer de la prostate, de 13,9 mois chez les patientes atteintes d'un cancer du sein et d'un myélome multiple et enfin de 5,7 mois pour les patients atteints d'un cancer du poumon et les sujets porteurs d'un autre type de tumeurs solides (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

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

Une toxicité de stade 3 (selon les *Common Toxicity Criteria* [CTC]) a été signalée relativement à la créatinine sérique chez 1,3 % des patients traités par l'acide zolédronique pour injection administré à raison de 4 mg, chez 1,5 % de ceux qui ont reçu AREDIA\* (pamidronate, 90 mg) et chez 1,7 % des sujets sous placebo. Toujours selon les *Common Toxicity Criteria* [CTC], une toxicité de stade 4 a été signalée relativement à la créatinine sérique chez 0,4 % des patients traités par l'acide zolédronique pour injection administré à raison de 4 mg, chez 0,4 % de ceux qui ont reçu AREDIA\* (pamidronate, 90 mg) et chez 0 % des sujets sous placebo.

Les effets indésirables signalés le plus souvent (> 15 %) sont survenus à une fréquence semblable dans les trois groupes de traitement (acide zolédronique, AREDIA\* et placebo), et, dans la plupart des cas, il est possible que ces effets aient été liés à l'état pathologique sous-jacent ou au traitement anticancéreux. Le tableau 2 présente, par terme privilégié et par groupe de traitement, les effets indésirables qui se sont manifestés chez au moins 15 % des patients durant les essais sur les métastases osseuses, indépendamment du lien qui existe entre eux et le traitement.

**Tableau 2 - Effets indésirables signalés fréquemment au cours des trois essais cliniques sur les métastases osseuses**

	Acide zolédronique pour injection à 4 mg n (%)	AREDIA* à 90 mg n (%)	Placebo n (%)
<b>Patients à l'étude</b>			
Nombre total de patients à l'étude	1 031 (100)	556 (100)	455 (100)
Nombre total de patients ayant présenté un effet indésirable	1 015 (98,4)	548 (98,6)	445 (97,8)

	Acide zolédronique pour injection à 4 mg n (%)	AREDIA* à 90 mg n (%)	Placebo n (%)
<b>Effet indésirable (terme privilegié)</b>			
Douleurs osseuses	55,2 %	56,8 %	62,4 %
Nausées	46,2 %	47,8 %	37,6 %
Fatigue	38,6 %	43,2 %	28,6 %
Anémie	33,4 %	31,5 %	28,1 %
Vomissements	32,3 %	32,9 %	26,8 %
Pyrexie	31,8 %	30,9 %	19,6 %
Constipation	31,0 %	29,1 %	38,2 %
Dyspnée (SAP)	27,4 %	27,9 %	23,5 %
Faiblesse	24,4 %	19,4 %	25,1 %
Diarrhée (SAP)	24,2 %	29,1 %	18,2 %
Myalgie	23,2 %	25,7 %	16,3 %
Anorexie	22,4 %	14,6 %	23,1 %
Toux	21,7 %	23,2 %	14,3 %
Arthralgie	21,0 %	23,6 %	16,0 %
Œdème des membres inférieurs	20,9 %	22,7 %	18,5 %
Aggravation du néoplasme malin	19,9 %	17,4 %	19,6 %
Céphalées (SAP)	18,5 %	26,8 %	11,0 %
Étourdissements (vertige excepté)	17,5 %	16,4 %	12,7 %
Insomnie (NCA)	16,1 %	20,0 %	16,0 %
Perte pondérale	15,9 %	9,0 %	13,4 %
Dorsalgie	15,1 %	19,1 %	8,8 %
Paresthésie (NCA)	14,5 %	15,3 %	7,7 %
Dépression (NCA)	14,2 %	17,1 %	10,8 %
Douleur dans les membres	13,9 %	15,1 %	11,4 %

SAP : Sans autre précision; NCA : Non classé ailleurs.

En général, le type et la fréquence des effets indésirables observés au cours de ces études cadraient avec ceux auxquels on s'attend chez des patients atteints d'un cancer et présentant des métastases osseuses; plusieurs de ces patients suivaient un traitement antinéoplasique. Sauf en ce qui a trait à la pyrexie, la différence absolue entre la proportion de patients du groupe sous acide zolédronique pour injection à 4 mg et celle du groupe sous placebo ayant éprouvé un ou plusieurs effets indésirables fréquents n'a pas dépassé 10 %. La pyrexie, ou fièvre, peut survenir au cours d'une réaction aiguë pendant l'administration de bisphosphonates.

Parmi les effets indésirables moins fréquents (< 15 % des sujets dans l'un ou l'autre des groupes), mentionnons l'hypocalcémie, signalée chez 4,7 %, 2,5 % et 0,7 % des patients ayant reçu respectivement : de l'acide zolédronique pour injection 4 mg, AREDIA\* ou un placebo. Une hypokaliémie a été signalée chez 9,7 %, 9,0 % et 4,8 % des patients ayant reçu respectivement : de l'acide zolédronique pour injection, AREDIA\* ou un placebo. De l'arthrite a

été signalée chez 2,42 %, 4,32 % et 3,08 % des patients et un gonflement articulaire chez 1,55 %, 2,88 % et 1,32 % des patients ayant reçu respectivement : de l'acide zolédronique pour injection 4 mg, AREDIA\* ou un placebo.

### Hypotension

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

### Détérioration de la fonction rénale

D'après une analyse groupée des résultats des épreuves de laboratoire obtenus au cours des trois essais visant l'homologation de l'acide zolédronique pour le traitement du myélome multiple et des métastases osseuses associées aux cancers du sein, de la prostate et du poumon ainsi qu'à d'autres tumeurs solides, la détérioration rénale a été définie comme une augmentation de la créatinine de 44,2 µmol/L (0,5 mg/dL) chez les patients présentant une créatininémie normale au départ (< 123,76 µmol/L ou < 1,4 mg/dL) ou une augmentation de 88,4 µmol/L (1,0 mg/dL) chez les patients présentant un taux de créatinine initial anormal (≥ 123,76 µmol/L ou ≥ 1,4 mg/dL). Le tableau 3 présente la fréquence des cas de détérioration de la fonction rénale chez les patients ayant reçu, lors de ces essais, 4 mg d'acide zolédronique pour injection 4 mg par perfusion intraveineuse d'une durée de 15 minutes.

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

<b>Population de patients / Créatininémie initiale</b>				
<b>Myélome multiple et cancer du sein</b>	<b>Acide zolédronique pour injection à 4 mg</b>		<b>AREDIA* à 90 mg</b>	
	n/N	(%)	n/N	(%)
Normale	27/246	(11,0 %)	23/246	(9,3 %)
Anormale	2/26	(7,7 %)	2/22	(9,1 %)
<b>Total</b>	<b>29/272</b>	<b>(10,7 %)</b>	<b>25/268</b>	<b>(9,3 %)</b>
<b>Tumeurs solides</b>	<b>Acide zolédronique pour injection à 4 mg</b>		<b>Placebo</b>	
	n/N	(%)	n/N	(%)
Normale	17/154	(11 %)	10/143	(7 %)
Anormale	1/11	(9,1 %)	1/20	(5 %)
<b>Total</b>	<b>18/165</b>	<b>(10,9 %)</b>	<b>11/163</b>	<b>(6,7 %)</b>
<b>Cancer de la prostate</b>	<b>Acide zolédronique pour injection à 4 mg</b>		<b>Placebo</b>	
	n/N	(%)	n/N	(%)
Normale	12/82	(14,6 %)	8/68	(11,8 %)
Anormale	4/10	(40 %)	2/10	(20 %)

Total	16/92	(17,4 %)	10/78	(12,8 %)
-------	-------	----------	-------	----------

Il semble que le risque de détérioration de la fonction rénale soit lié à la durée de la participation à l'étude, peu importe que les patients aient reçu l'acide zolédronique pour injection (4 mg en perfusion de 15 minutes), le placebo ou AREDIA\*.

Selon une analyse des données d'innocuité groupées des trois essais visant l'homologation de l'acide zolédronique pour injection (4 mg/5 mL) pour le traitement du myélome multiple et des métastases osseuses associées aux cancers du sein, de la prostate et du poumon et à d'autres tumeurs solides, la fréquence des effets indésirables (réactions indésirables) liés à la fonction rénale soupçonnés être liés à l'acide zolédronique pour injection s'établissait comme suit : myélome multiple (3,2 %), cancer de la prostate (3,1 %), cancer du sein (4,3 %), cancer du poumon et autres tumeurs solides (3,2 %).

Le tableau 4 présente la répartition de la fréquence des effets indésirables associés à la chimiothérapie par type de chimiothérapie, incidence sur la fonction rénale et groupe de traitement chez les patients faisant partie de la population primaire pour l'évaluation de l'innocuité. Celle-ci comprend les patients ayant reçu au moins un agent chimiothérapeutique durant l'étude (c.-à-d. que les patients qui n'ont reçu que des agents hormonaux ne sont pas inclus). Chaque agent chimiothérapeutique est classé dans l'une des trois catégories suivantes : agent excrété par voie rénale, agent néphrotoxique ou agent n'ayant pas d'incidence sur la fonction rénale (voir les tableaux 4-1 et 4-2). Les agents qui sont à la fois excrétés par voie rénale et néphrotoxiques ont été classés dans la catégorie des « agents néphrotoxiques ».

Par comparaison avec le cas des patients traités par des agents néphrotoxiques, la fréquence de nausées observée dans le groupe sous acide zolédronique pour injection était semblable à celle qui a été observée dans le groupe sous placebo dans le cas des patients ayant reçu des agents excrétés par voie rénale mais non néphrotoxiques. Les nausées étaient plus fréquentes dans le groupe sous AREDIA\* avec les agents néphrotoxiques qu'avec les agents non néphrotoxiques mais excrétés par voie rénale. La fréquence des vomissements, de la stomatite et de l'anorexie était semblable dans tous les groupes de traitement, peu importe si les agents utilisés étaient excrétés par voie rénale ou s'ils étaient néphrotoxiques. La fréquence d'alopécie était plus élevée dans tous les groupes traités par des agents néphrotoxiques que dans les groupes traités par des agents excrétés par voie rénale.

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

Incidence sur la fonction rénale†	Acide zolédronique pour injection à 4 mg	AREDIA à 90 mg	Placebo
	<b>Agents excrétés par voie rénale</b>		
Nombre de patients	221	163	76
Nombre total de patients ayant éprouvé un effet lié à la chimiotoxicité	161 (72,9 %)	100 (61,3 %)	54 (71,1 %)
Nausées	113 (51,1 %)	68 (41,7 %)	37 (48,7 %)

Vomissements (SAP) <sup>1</sup>	75 (33,9 %)	48 (29,4 %)	23 (30,3 %)
Anorexie	55 (24,9 %)	23 (14,1 %)	28 (36,8 %)
Diminution de l'appétit (SAP)	39 (17,6 %)	16 (9,8 %)	7 (9,2 %)
Stomatite	25 (11,3 %)	21 (12,9 %)	6 (7,9 %)
Alopécie	24 (10,9 %)	18 (11,0 %)	9 (11,8 %)
Malaise	6 (2,7 %)	3 (1,8 %)	5 (6,6 %)
Cachexie	4 (1,8 %)	1 (0,6 %)	3 (3,9 %)
Gingivite	3 (1,4 %)	3 (1,8 %)	0 (0,0 %)
Ulcération buccale	3 (1,4 %)	2 (1,2 %)	0 (0,0 %)
Trouble gingival (SAP)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (1,3 %)
Malnutrition (SAP)	0 (0,0 %)	2 (1,2 %)	0 (0,0 %)
Pâleur	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (1,3 %)
<b>Agents néphrotoxiques</b>			
Nombre de patients	471	248	164
Nombre total de patients ayant éprouvé un effet lié à la chimiotoxicité	345 (73,2 %)	191 (77,0 %)	116 (70,7 %)
Nausées	249 (52,9 %)	136 (54,8 %)	73 (44,5 %)
Vomissements (SAP)	194 (41,2 %)	99 (39,9 %)	58 (35,4 %)
Anorexie	117 (24,8 %)	46 (18,5 %)	48 (29,3 %)
Alopécie	93 (19,7 %)	54 (21,8 %)	24 (14,6 %)
Diminution de l'appétit (SAP)	63 (13,4 %)	23 (9,3 %)	17 (10,4 %)
Stomatite	59 (12,5 %)	36 (14,5 %)	7 (4,3 %)
Malaise	18 (3,8 %)	10 (4,0 %)	8 (4,9 %)
Ulcération buccale	13 (2,8 %)	5 (2,0 %)	1 (0,6 %)
Malnutrition (SAP)	6 (1,3 %)	2 (0,8 %)	1 (0,6 %)
Pâleur	6 (1,3 %)	2 (0,8 %)	2 (1,2 %)
Gingivite	5 (1,1 %)	2 (0,8 %)	0 (0,0 %)
Cachexie	3 (0,6 %)	0 (0,0 %)	4 (2,4 %)
<b>Agents n'ayant aucune incidence sur la fonction rénale</b>			
Nombre de patients	0	1	0
Nombre total de patients ayant éprouvé un effet lié à la chimiotoxicité	0 (0 %)	1 (100 %)	0 (0 %)
Nausées	0 (0 %)	1 (100 %)	0 (0 %)

<sup>1</sup> SAP : Sans autre précision.

† Chaque agent chimiothérapeutique est classé dans l'une des trois catégories suivantes : agent excrété par voie rénale, agent néphrotoxique ou agent n'ayant pas d'incidence sur la fonction rénale (voir les tableaux 4-1 et 4-2).

**Tableau 4-1 - Liste des agents chimiothérapeutiques en fonction de leur incidence sur la fonction rénale<sup>†\*</sup>**

Terme privilégié	Néphrotoxiques	Terme privilégié
Adriamycine + Cyclophosphamide		Méthotrexate
Adriamycine + Vincristine + MTX		Méthotrexate sodique
Aldesleukine		Mitomycine
Vaccin BCG		Oxaliplatine
Carboplatine		Paclitaxel

Cisplatine	Raltitrexed
Cyclophosphamide	Streptozocine
Cyclophosphamide + 5-FU + Méthotrexate	Strontium-89
Cyclophosphamide + 5-FU + Prednisolone	Taxol – Carboplatine
Cyclophosphamide + Doxorubicine + 5-FU	Tégafur
Cyclophosphamide + Épirubicine	Tégafur uracile
Dacarbazine	Téniposide
Étanercept	Thalidomide
Nitrate de gallium	Thiotépa
Gemcitabine	Chlorhydrate de topotécan
Chlorhydrate de gemcitabine	Trastuzumab
Hydroxycarbamide	Carboplatine + Étoposide
Ifosfamide	CMF + Dexaméthasone
Interféron	CMF + Tamoxifène
Interféron alfa	FAC + Citrate de tamoxifène
Interféron bêta	Topotécan
Interféron gamma	EVCMF
Interféron (SAP) <sup>1</sup>	(épirubicine + vincristine + cyclophamide + MTX + 5-FU)
Interleukine-2	
MVAC	

<sup>1</sup> SAP : Sans autre précision.

\* David S. Fischer, M. Tish Knobf, Henry J. Durivage. The Cancer Chemotherapy Handbook, 5<sup>e</sup> édition. 1997.

#### **Tableau 4-2 - Liste des agents chimiothérapeutiques en fonction de leur incidence sur la fonction rénale<sup>†\*</sup>**

<b>Excrétés par voie rénale</b>	
<b>Terme privilégié</b>	<b>Terme privilégié</b>
5-FU + folinate de calcium	Floxuridine
Adriamycine + 5-FU	Flurouracile
Bétaméthasone	Formestane
Phosphate sodique de bétaméthasone	Irinotécan
Bléomycine	Chlorhydrate d'irinotécan
Sulfate de bléomycine	Lomustine
Busulfan	Melphalan
Capécitabine	Melphalan + Prednisolone
Carmustine	Mitoxantrone
Cytarabine	Chlorhydrate de mitoxantrone
Daunorubicine	Chlorhydrate de tropisétro
Chlorhydrate de dexrazoxane	Vinblastine
Docétaxel	Sulfate de vinblastine
Doxorubicine	Vincristine
Chlorhydrate de doxorubicine	Sulfate de vincristine
Épirubicine	Vindésine
Chlorhydrate d'épirubicine	Vinorelbine

Étoposide  
Exémestane

Bitartrate de vinorelbine  
Ditartrate de vinorelbine  
Piraubicine

\* David S. Fischer, M. Tish Knobf, Henry J. Durivage. The Cancer Chemotherapy Handbook, 5<sup>e</sup> édition. 1997.

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

Dans le cadre d'une étude clinique contrôlée par placebo menée chez des patientes atteintes d'un cancer du sein et présentant des métastases osseuses, 227 patientes ont fait l'objet d'une évaluation portant sur l'innocuité (114 ont reçu de l'acide zolédronique pour injection et 113, un placebo) (voir **ESSAIS CLINIQUES**). Le tableau 5 ci-dessous illustre les effets indésirables qui sont survenus plus fréquemment dans le groupe sous acide zolédronique pour injection que dans le groupe sous placebo. La fréquence et le type d'effets indésirables observés durant cette étude cadraient généralement avec ceux auxquels on s'attend chez les patientes atteintes d'un cancer avec métastases osseuses, dont bon nombre faisaient l'objet d'un traitement antinéoplasique concomitant.

**Tableau 5 - Effets indésirables signalés le plus fréquemment (fréquence > 10 %) et s'étant manifestés plus souvent dans le groupe sous acide zolédronique pour injection que dans le groupe sous placebo**

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

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

### **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

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

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

Des cas de réaction/choc anaphylactique, de fibrillation auriculaire, d'hypotension entraînant une syncope ou un collapsus circulatoire (principalement chez des patients qui présentaient des facteurs de risque sous-jacents), de somnolence, d'uvéite, d'épisclérite, de sclérite, d'inflammation de l'orbite, de réactions d'hypersensibilité comme des cas de réactions allergique grave, de bronchospasme, de pneumopathie interstitielle et d'urticaire, de douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires graves, voire parfois débilantes, ainsi que des cas de fractures fémorales sous-trochantériennes et diaphysaires atypiques ont également été signalés. Il y a eu des cas d'événements oculaires, de douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires et de pneumopathie interstitielle avec les bisphosphonates, y compris l'acide zolédronique pour injection, et une récurrence à la reprise du traitement.

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

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

Des données probantes viennent appuyer l'existence d'une relation de cause à effet entre l'hypocalcémie et le traitement par l'acide zolédronique, lesquelles se fondent sur la relation



temporelle ainsi que sur la prolongation de l'intervalle QTc et les événements d'ordre neurologique qui sont consécutifs à l'hypocalcémie.

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

Certains effets indésirables du médicament, présentés ci-dessus, ont été signalés spontanément. Comme le signalement a été fait sur une base volontaire par une population de patients de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'évaluer de manière fiable la fréquence de ces effets ni d'établir avec certitude s'il existe un lien causal entre leur survenue et l'exposition à l'acide zolédronique pour injection.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

L'acide zolédronique ne subit pas de métabolisme général et n'a pas d'incidence *in vitro* sur les enzymes du cytochrome P<sub>450</sub> humain. Il ne se lie pas grandement aux protéines plasmatiques (environ 55 %); c'est pourquoi il est peu probable que surviennent des interactions résultant du déplacement de médicaments se liant fortement aux protéines.

### **Interactions médicament-médicament**

L'administration concomitante de thalidomide (100 mg, 1 fois par jour, durant 14 jours, puis 200 mg par la suite) avec l'acide zolédronique pour injection (4 mg administrés en une perfusion de 15 minutes) au cours d'une étude de phase III n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de l'acide zolédronique ni la clairance de la créatinine chez les patients atteints d'un myélome multiple.

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

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

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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

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

Il importe de mesurer le taux sérique de calcium avant l'administration de chaque dose d'acide zolédronique pour injection concentré. L'acide zolédronique injectable est contre-indiqué chez les patients dont l'hypocalcémie est non corrigée au moment de la perfusion (voir la section **CONTRE INDICATIONS**).

Les patients doivent être bien hydratés avant et après l'administration d'acide zolédronique pour injection concentré.

### **Insuffisance rénale**

L'acide zolédronique pour injection concentré est excrété exclusivement par les reins et le risque d'effets indésirables pourrait augmenter chez les patients dont la fonction rénale est altérée.

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

### **Insuffisance hépatique**

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

### **Dose recommandée et ajustement posologique**

#### **Hypercalcémie d'origine tumorale**

La dose d'acide zolédronique pour injection concentré recommandée pour le traitement de l'hypercalcémie (concentration de calcium sérique ajustée en fonction de l'albumine  $\geq 3,0$  mmol/L [12 mg/dL]) est de 4 mg administrés en une seule perfusion intraveineuse d'une durée d'au moins 15 minutes après réhydratation du patient selon les mesures standards.

Concentration de calcium sérique corrigée en fonction de l'albumine ( $C_{ac}$ , mmol/L) =  $Ca_t + 0,02$  (médiane de l'éventail du taux d'albumine – albumine mesurée).

On recommande de stimuler l'excrétion rénale de l'excédent de calcium avant d'amorcer le traitement par l'acide zolédronique pour injection concentré, en rétablissant et en maintenant un équilibre liquidien et un débit urinaire suffisants.

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

#### *Ajustement posologique : Insuffisance rénale légère ou modérée*

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

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

La dose d'acide zolédronique pour injection concentré recommandée dans le traitement des patients présentant des lésions osseuses métastatiques documentées découlant de tumeurs solides et dans celui des patients présentant des lésions ostéolytiques associées au myélome multiple dont la ClCr est  $> 60$  mL/min est de 4 mg administrés en une seule perfusion intraveineuse d'une durée d'au moins 15 minutes toutes les 3 ou 4 semaines. Les patients devant suivre un traitement antinéoplasique doivent recevoir l'acide zolédronique pour injection concentré avant ou après ce traitement. Les patients devront prendre chaque jour un supplément de calcium de 500 mg ainsi qu'une multivitamine contenant au moins 400 UI de vitamine D, tous deux par voie orale. Dans le cas des patients qui ont des antécédents d'hypercalcémie ou chez qui une hypercalcémie se déclare durant le traitement par les suppléments de calcium et de vitamine D, on conseille de mettre fin à la prise du calcium et de la vitamine D.

L'acide zolédronique injectable a été utilisé en association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine, le paclitaxel, l'anastrozole, le melphalan et le tamoxifène. On l'a également administré, mais moins souvent, avec le docétaxel, le dexaméthasone, la prednisone, le carboplatine, le létrozole, la vinorelbine, le cisplatine et la gemcitabine.

### **Ajustement posologique : Insuffisance rénale légère ou modérée**

Lors des essais cliniques, on a constaté que l'administration d'acide zolédronique pour injection chez des patients présentant des métastases osseuses découlant de tumeurs solides ou des lésions ostéolytiques associées au myélome multiple comportait un risque de détérioration de la fonction rénale plus grand en présence d'insuffisance rénale légère ou modérée que dans le cas où les sujets jouissaient d'une fonction rénale normale. Par conséquent, s'il faut administrer l'acide zolédronique pour injection concentré en présence d'insuffisance rénale légère ou modérée (ClCr initiale de 30 à 60 mL/min), il convient de réduire la dose. Les recommandations posologiques suivantes s'appuient sur les résultats des études de pharmacocinétique. Cela dit, aucun essai clinique prospectif n'a évalué l'efficacité ni l'innocuité d'un tel ajustement posologique.

Le tableau ci-après indique les doses initiales d'acide zolédronique pour injection concentré recommandées chez les patients dont la fonction rénale est compromise (insuffisance rénale légère ou modérée). Établies d'après des données pharmacocinétiques, ces doses ont été calculées de sorte que l'ASC obtenue chez ces patients soit identique à celle qu'on observe chez les patients ayant une ClCr de 75 mL/min (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et affections particulières, Insuffisance rénale**). La clairance de la créatinine est calculée à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault†.

$$\dagger \text{ClCr (mL/min)} = \frac{1,2 [140 - \text{âge (années)}] \times [\text{poids corporel total (kg)}]}{\text{créatinine sérique } (\mu\text{mol/L})} \{ \times 0,85 \text{ chez les femmes} \}$$

Clairance de la créatinine au départ (mL/min)	Dose d'acide zolédronique injectable recommandée‡
> 60	4,0 mg
50-60	3,5 mg
40-49	3,3 mg
30-39	3,0 mg

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

Durant le traitement, la créatininémie doit être mesurée avant chaque dose d'acide zolédronique injectable et, en cas de détérioration de la fonction rénale, le traitement doit être suspendu. Lors des études cliniques, la détérioration de la fonction rénale a été définie comme suit :

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

Chez les patients présentant un taux de créatinine anormal au départ (> 123 µmol/L ou > 1,4 mg/dL) : augmentation de 88 µmol/L ou 1,0 mg/dL.

Lors des études cliniques, l'administration de l'acide zolédronique pour injection n'a été reprise qu'à partir du moment où la créatininémie est retournée à plus ou moins 10 % de la valeur initiale. La dose d'acide zolédronique injectable utilisée lors de la poursuite du traitement doit être la même que celle qui était administrée au moment où celui-ci a été interrompu.

La fonction rénale doit faire l'objet d'une surveillance appropriée durant le traitement par l'acide zolédronique injectable. Les patients qui présentent des signes de détérioration de la fonction

rénale doivent faire l'objet d'une évaluation appropriée, et il faut se demander si les bienfaits potentiels du traitement surpassent les risques éventuels.

## **Administration**

### **Reconstitution :**

#### ***Mode de préparation***

#### ***Acide zolédronique pour injection concentré***

Les fioles d'acide zolédronique pour injection concentré renferment une quantité supplémentaire de solution, afin qu'il soit possible de prélever 5 mL de concentré (équivalent à 4 mg d'acide zolédronique pour injection). Le contenu des fioles doit être prélevé au moyen d'une seringue stérile, après quoi le concentré doit être dilué immédiatement dans 100 mL de chlorure de sodium injectable USP stérile à 0,9 % p/v ou de dextrose injectable USP stérile à 5 % p/v. Afin d'éviter toute injection accidentelle du concentré, on recommande de ne pas conserver le concentré non dilué dans une seringue. Jeter toute portion inutilisée de concentré d'acide zolédronique pour injection concentré.

**Doses réduites pour les patients dont la ClCr initiale est  $\leq 60$  mL/min :** Sur les 5 mL, prélever le volume approprié de concentré d'acide zolédronique pour injection concentré en suivant les directives ci-dessous :

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

Diluer la quantité de concentré prélevée dans 100 mL de chlorure de sodium injectable USP stérile à 0,9 % p/v ou de dextrose injectable USP stérile à 5 % p/v. Cette dose doit être administrée en une seule perfusion intraveineuse d'au moins 15 minutes.

## **Incompatibilités**

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

Aucune incompatibilité n'a été observée avec l'acide zolédronique pour injection lors d'études au cours desquelles on en a vérifié le potentiel avec des bouteilles de verre, de même qu'avec plusieurs types de poches et de tubulures pour perfusion en chlorure de polyvinyle, en polyéthylène ou en polypropylène (contenant une solution de chlorure de sodium à 0,9 % p/v ou de glucose à 5 % p/v).

## **Stabilité de la solution d'acide zolédronique pour injection concentré**

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

Pour l'administration parentérale de l'acide zolédronique pour injection concentré, il est recommandé d'utiliser strictement la voie intraveineuse.

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

Conserver le concentré d'acide zolédronique injectable à la température ambiante (de 15°C à 30°C).

## **SURDOSAGE**

L'expérience clinique relative au surdosage aigu d'acide zolédronique pour injection est limitée. Deux patients ont reçu par erreur 32 mg d'acide zolédronique pour injection sur une période de 5 minutes. Ni l'un ni l'autre n'ont présenté de signe clinique ou biochimique d'intoxication. En cas d'hypocalcémie pertinente du point de vue clinique, administrer du gluconate de calcium intraveineux pour corriger la situation.

Lors d'une étude ouverte sur l'administration de l'acide zolédronique pour injection à 4 mg chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, une femme a reçu par erreur une dose unique de 48 mg d'acide zolédronique. Deux jours après l'administration de cette dose excessive, la patiente a présenté un épisode unique d'hyperthermie (38 °C), qui s'est résolu à l'arrêt du traitement. Tous les autres paramètres évalués étaient normaux, et la patiente a obtenu son congé sept jours après le surdosage.

Un patient ayant un lymphome non hodgkinien a reçu 4 mg d'acide zolédronique pour injection 4 mg par jour pendant 4 journées consécutives, soit une dose totale de 16 mg. Le patient a présenté une paresthésie, et des résultats anormaux des épreuves fonctionnelles hépatiques — entre autres une augmentation de la gamma-glutamyl-transférase (de près de 100 U/L; la valeur exacte est inconnue) — ont été observés. On ignore ce qui lui est arrivé par la suite.

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

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région

immédiatement.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

La principale action pharmacologique de l'acide zolédronique pour injection est l'inhibition de la résorption osseuse. Bien qu'on ne comprenne pas complètement le mécanisme par lequel la résorption osseuse est inhibée, on croit que plusieurs facteurs contribuent à l'action du médicament. L'acide zolédronique s'accumule dans le tissu osseux, où il bloque la résorption de l'os minéralisé et du cartilage. L'acide zolédronique affiche, *in vitro*, un rapport très élevé entre l'inhibition recherchée de la résorption osseuse et les effets indésirables sur la minéralisation de l'os. *In vitro*, l'acide zolédronique inhibe l'activité ostéoclastique et déclenche l'apoptose des ostéoclastes, en plus de diminuer la formation des ostéoclastes et leur mobilisation dans le tissu osseux. L'acide zolédronique inhibe l'hyperactivité ostéoclastique ainsi que la résorption osseuse accélérée provoquée par divers facteurs stimulants d'origine tumorale. Lors d'études à long terme menées chez l'animal, l'administration de doses d'acide zolédronique comparables à celles que l'on recommande pour le traitement de l'hypercalcémie a produit une inhibition de la résorption osseuse sans nuire à la formation de l'os ni à sa minéralisation ou à ses propriétés mécaniques.

En plus d'inhiber la résorption osseuse ostéoclastique, l'acide zolédronique a des effets antitumoraux directs sur des cellules humaines de myélome et de cancer du sein mises en culture, inhibant leur prolifération et induisant leur apoptose. L'acide zolédronique inhibe également la prolifération *in vitro* de cellules endothéliales humaines et est antiangiogénique dans des modèles animaux de tumeurs. *In vitro*, l'acide zolédronique réduit l'envahissement de la matrice extracellulaire par des cellules humaines de cancer du sein.

Selon certaines données précliniques, à faible concentration micromolaire, l'acide zolédronique exerce *in vitro* une action cytostatique et proapoptotique à l'endroit de diverses lignées de cellules cancéreuses humaines (cancers du sein, de la prostate, du poumon, de la vessie et myélome). Cette efficacité antitumorale peut être accrue par l'emploi concomitant d'autres agents anticancéreux. Les données précliniques suggèrent également que l'acide zolédronique exerce un effet antiprolifératif à l'endroit des ostéoblastes fœtaux humains et qu'il en favorise la différenciation, propriété qui pourrait se révéler pertinente dans le traitement des métastases osseuses associées au cancer de la prostate. L'acide zolédronique, a-t-on montré, inhibe *in vitro* la prolifération des cellules endothéliales humaines et exerce une action antiangiogénique *in vivo*. Des modèles précliniques de cancer ont permis de montrer qu'en concentrations picomolaires, l'acide zolédronique inhibe l'envahissement de la matrice extracellulaire par des cellules tumorales.

### Pharmacodynamie

Des essais cliniques sur l'hypercalcémie d'origine tumorale ont montré que l'effet de l'acide zolédronique pour injection se caractérise par une diminution de la calcémie et de l'excrétion urinaire du calcium. Après 4 jours, le pourcentage de patients chez qui la calcémie s'était

normalisée était plus élevé dans les groupes ayant reçu l'acide zolédronique pour injection à 4 mg et à 8 mg (respectivement 45 % et 56 %) que dans le groupe ayant reçu AREDIA\* (pamidronate) 90 mg (33 %).

### **Hypercalcémie d'origine tumorale**

L'hypercalcémie d'origine tumorale, ou « hypercalcémie maligne », et le cancer métastatique des os se caractérisent, sur le plan physiopathologique, par une hyperactivité ostéoclastique donnant lieu à une résorption osseuse excessive. La libération excessive de calcium dans le sang consécutive à la résorption osseuse entraîne une polyurie et des troubles gastro-intestinaux accompagnés d'une déshydratation progressive et d'une diminution du taux de filtration glomérulaire. S'ensuit alors une augmentation de la résorption rénale du calcium, d'où une hypercalcémie générale qui s'aggrave progressivement. Il est donc essentiel, pour prendre en charge l'hypercalcémie, de corriger la résorption osseuse excessive et de réhydrater le patient par un apport liquidien suffisant.

La plupart des cas d'hypercalcémie d'origine tumorale s'observent chez les patients souffrant d'un cancer du sein, d'un épithélioma épidermoïde des poumons, de la tête et du cou, d'un hypernéphrome et de certains cancers hématologiques tels le myélome multiple et certains lymphomes. En outre, l'hypercalcémie représente une complication métabolique fréquente de certains cancers moins courants, notamment les tumeurs intestinales sécrétant le peptide vasoactif et les cholangiomes.

Les patients souffrant d'hypercalcémie d'origine tumorale peuvent généralement être répartis en deux groupes, selon le mécanisme physiopathologique en cause.

Dans l'hypercalcémie d'origine humorale, l'activation des ostéoclastes et la stimulation de la résorption osseuse sont dues à des facteurs élaborés par la tumeur (p. ex. la protéine apparentée à la parathormone) dans la circulation générale. L'hypercalcémie d'origine humorale survient habituellement dans les cas d'épithélioma épidermoïde des poumons, de la tête et du cou ou de cancers génito-urinaires tels que l'hypernéphrome ou le cancer des ovaires. Chez ces patients, les métastases osseuses peuvent être très peu nombreuses, voire inexistantes.

L'envahissement étendu du tissu osseux par des cellules tumorales peut également entraîner une hypercalcémie en raison de substances libérées localement par la tumeur, substances qui stimulent la résorption osseuse ostéoclastique. Les tumeurs souvent associées à une hypercalcémie locale comprennent le cancer du sein et le myélome multiple.

Le taux sérique de calcium total ne reflète pas toujours la gravité de l'hypercalcémie lorsque celle-ci est d'origine tumorale, car il existe souvent une hypoalbuminémie concomitante. Dans l'idéal, le diagnostic de l'hypercalcémie et la surveillance de son évolution devraient reposer sur la mesure des taux de calcium ionisé, mais dans bon nombre de situations cliniques, ces données sont longues ou difficiles à obtenir. Par conséquent, au lieu de mesurer le calcium ionisé, on utilise souvent la calcémie totale, que l'on corrige en fonction du taux d'albumine. Plusieurs nomogrammes peuvent être utilisés à cette fin (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).



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

Les lésions osseuses ostéolytiques et les métastases s'observent souvent chez les patients qui sont atteints d'un myélome multiple, d'un cancer du sein, d'un cancer du poumon non à petites cellules ou d'un hypernéphrome, ou encore qui présentent d'autres types de tumeurs solides. Les lésions osseuses associées aux métastases provoquées par le cancer de la prostate sont habituellement de type ostéoblastique, contrairement à celles qui sont associées à d'autres carcinomes, qui sont habituellement ostéolytiques ou à la fois ostéolytiques et ostéoblastiques. L'adénocarcinome de la prostate se propage le plus souvent dans les régions bien vascularisées du squelette, comme la colonne vertébrale, les côtes, le crâne et les extrémités proximales des os longs. On pense depuis longtemps que les cellules du cancer de la prostate accèdent à la colonne vertébrale et aux côtes par l'intermédiaire du plexus veineux de Batson, un réseau de basse tension et de haut volume de veines vertébrales qui rejoignent les veines intercostales.

Chez les patients qui présentent des signes de destruction squelettique d'origine ostéolytique et ostéoblastique, ces altérations osseuses peuvent provoquer des douleurs osseuses intenses dont le soulagement symptomatique nécessite la radiothérapie et/ou l'administration d'analgésiques narcotiques. Ces altérations peuvent également causer des fractures osseuses pathologiques du squelette axial et du squelette appendiculaire. Les fractures du squelette axial atteignant les corps vertébraux peuvent provoquer une compression médullaire ou un collapsus des vertèbres, entraînant des complications neurologiques importantes. Des épisodes d'hypercalcémie peuvent également survenir.

### **Pharmacocinétique**

**Résumé :** Des perfusions uniques ou multiples de 2, 4, 8 ou 16 mg d'acide zolédronique pour injection d'une durée de 5 ou de 15 minutes ont été administrées tous les 28 jours à 64 patients atteints d'un cancer et présentant des métastases osseuses. La diminution de la concentration plasmatique de l'acide zolédronique après la perfusion cadre avec un processus triphasique. En effet, on observe d'abord une baisse rapide des concentrations maximales de fin de perfusion, lesquelles, après 24 heures, sont désormais  $< 1\%$  de la  $C_{max}$ , ce qui se traduit par une demi-vie alpha ( $t_{1/2\alpha}$ ) de 0,24 heure et une demi-vie bêta ( $t_{1/2\beta}$ ) de 1,87 heure correspondant aux phases initiales de l'élimination du médicament. Par la suite, on observe de très faibles concentrations plasmatiques qui se maintiennent durant une longue période, soit du 2<sup>e</sup> au 28<sup>e</sup> jour après la perfusion, donnant une demi-vie terminale ( $t_{1/2\gamma}$ ) de 146 heures. L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps ( $ASC_{0-24h}$ ) de l'acide zolédronique présente une relation linéaire avec la dose. L'accumulation d'acide zolédronique après un schéma posologique de 3 cycles de traitement tous les 28 jours est faible, le ratio moyen de l' $ASC_{0-24h}$  des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> cycles par rapport à l' $ASC_{0-24h}$  du 1<sup>er</sup> cycle étant respectivement de  $1,13 \pm 0,30$  et de  $1,16 \pm 0,36$ .

**Distribution :** Des études in vitro et ex vivo ont démontré une faible affinité de l'acide zolédronique envers les composantes cellulaires du sang humain (le rapport moyen entre les concentrations sanguine et plasmatique est de 0,59 pour des concentrations comprises entre 30 ng/mL et 5000 ng/mL), ainsi qu'une faible liaison aux protéines plasmatiques humaines (sa

fraction libre variant de 60 % après l'administration d'une dose de 2 ng/mL à 77 % après celle d'une dose de 2000 ng/mL)

**Biotransformation/métabolisme** : L'acide zolédronique n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P<sub>450</sub> humain *in vitro*. Il ne subit pas de biotransformation non plus.

**Excrétion** : Lors d'études menées chez l'animal, moins de 3 % de la dose administrée par voie intraveineuse s'est retrouvée dans les fèces, le reste ayant été soit récupéré dans l'urine, soit absorbé par les os, ce qui indique que le médicament est éliminé tel quel par voie rénale. Après administration d'une dose intraveineuse de 20 nCi d'acide zolédronique marqué au <sup>14</sup>C à un patient cancéreux présentant des métastases osseuses, la radioactivité excrétée dans l'urine ne provenait que du médicament inchangé.

La quantité de médicament récupérée dans l'urine dans les 24 heures suivant l'administration du produit chez 64 patients cancéreux présentant des métastases osseuses s'élevait en moyenne à 39 ± 16 % (± ÉT) de la dose administrée. Seules des traces de médicament ont été retrouvées dans l'urine après le 2<sup>e</sup> jour. Le pourcentage cumulatif de médicament excrété dans l'urine durant la période allant de 0 à 24 heures était indépendant de la dose. La fraction de médicament non récupérée dans l'urine entre 0 et 24 heures, qui représente, croit-on, le médicament fixé au tissu osseux, est lentement libérée dans la circulation générale, ce qui explique la longue période de faibles concentrations plasmatiques observée entre le 2<sup>e</sup> et le 28<sup>e</sup> jours après l'administration. La ClCr<sub>0-24 h</sub> moyenne de l'acide zolédronique est de 3,7 ± 2,0 L/h (± ÉT).

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

L'augmentation de la durée de la perfusion, qui est passée de 5 à 15 minutes, a entraîné une diminution de 30 % de la concentration d'acide zolédronique en fin de perfusion, mais elle n'a pas eu d'effet sur l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps.

### **Populations et affections particulières**

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

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

**Personnes âgées** : L'âge n'a pas eu d'incidence sur la pharmacocinétique de l'acide zolédronique pour injection chez des patients de 38 à 84 ans atteints d'un cancer avec métastases osseuses.

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

À la suite de l'administration intraveineuse d'une dose unique d'acide zolédronique pour injection (perfusion de 4 mg sur 15 minutes), l'absorption générale observée chez les Japonaises était substantiellement plus élevée (de 47 % en ce qui a trait à l'ASC<sub>0-24 h</sub> et de 39 % pour la C<sub>max</sub>) que celle qui a été observée chez les patientes nord-américaines (voir le tableau ci-dessous). Par contre, d'après les données limitées dont on dispose (n = 4 dans le cas de l'ASC et 1 dans celui de la C<sub>max</sub>), l'absorption du médicament chez les hommes japonais s'est révélée comparable à celle qu'on observe dans la population nord-américaine.

### Comparaison de la pharmacocinétique de l'acide zolédronique dans les populations japonaise et nord-américaine (moyenne ± écart-type)

	Japon		Amérique du Nord	
	Femmes (n=14)	Hommes (n=4 ou 1)	Femmes (n=16)	Hommes (n=29)
ASC <sub>0-24h</sub> , ng-h/mL	154 ± 38	118 ± 40	114 ± 22	100 ± 32
C <sub>max</sub> , ng-h/mL	111 ± 22	64	87 ± 20	77 ± 28

**Insuffisance hépatique :** On ne possède pas de données pharmacocinétiques chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Toutefois, comme l'acide zolédronique pour injection n'est pas éliminé par le foie, il est possible que l'insuffisance hépatique n'ait pas d'incidence sur sa pharmacocinétique.

**Insuffisance rénale :** On possède des données pharmacocinétiques limitées sur l'emploi de l'acide zolédronique pour injection chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr < 30 mL/min). Les études pharmacocinétiques ont été menées chez des patients cancéreux (n = 64) représentatifs de la population clinique cible, c'est-à-dire des patients chez qui les paramètres de la fonction rénale se situaient principalement entre la normale et l'insuffisance modérée (ClCr = 84 ± 29 mL/min [± ÉT] en moyenne; intervalle allant de 22 à 143 mL/min). Chez ces 64 patients, la clairance rénale de l'acide zolédronique était en étroite corrélation avec la clairance de la ClCr, la première se chiffrant en moyenne à 75 ± 33 % (± ÉT) de la seconde. La clairance de la créatinine est calculée à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault<sup>†</sup> (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

$$\dagger \text{ ClCr (mL/min)} = \frac{1,2 [140 - \text{âge (années)}] \times [\text{poids corporel total (kg)}]}{\text{créatinine sérique } (\mu\text{mol/L})} \{ \times 0,85 \text{ chez les femmes} \}$$

Par comparaison avec les valeurs observées chez les patients jouissant d'une fonction rénale normale (ClCr > 80 mL/min), l'ASC plasmatique a accusé une augmentation de 26 % à 36 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (ClCr de 50 à 80 mL/min), et de 27 % à 41 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à 50 mL/min). Cependant, aucune augmentation ultérieure de l'exposition générale n'a été observée consécutivement à l'administration de doses multiples chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Le lien observé entre la clairance de l'acide zolédronique pour injection et la clairance de la créatinine dans la population traitée offre un algorithme pour calculer la réduction de la dose en présence d'insuffisance rénale. Ainsi on peut calculer la clairance générale (CL) de l'acide zolédronique pour injection chez un patient donné à partir de la clairance de l'acide zolédronique pour injection observée dans cette population et de la clairance de la créatinine du patient en question selon la formule suivante :  $CL (L/h) = 6,5 \times (ClCr/90)^{0,4}$ . Cette formule peut servir à prévoir l'ASC de l'acide zolédronique pour injection chez les patients traités, puisque  $CL = \text{dose}/ASC_{0-\infty}$ . Par suite de l'administration d'une dose de 4 mg d'acide zolédronique pour injection, l'ASC<sub>0-24 h</sub> moyenne observée chez les patients jouissant d'une fonction rénale normale s'élevait à 0,42 mg•h/L, et l'ASC<sub>0-∞</sub> calculée chez un patient dont la ClCr était de 75 mL/min s'est établie à 0,66 mg•h/L.

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver l'acide zolédronique pour injection concentré à la température ambiante (de 15 à 30 °C).

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

L'acide zolédronique pour injection concentré doit être gardé hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux domestiques.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

L'acide zolédronique pour injection concentré est présenté sous forme de concentré dans des fioles tubulaires de type 1 de 5 mL/20 mm en verre de plomb, munies d'un bouchon de 20 mm en caoutchouc de bromobutyle gris et d'une capsule amovible en aluminium rouge.

### Composition :

L'acide zolédronique pour injection concentré :

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

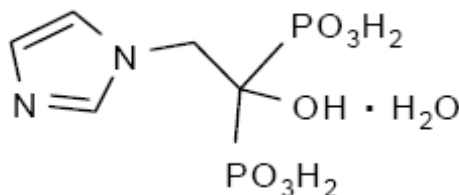


## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

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



#### Propriétés physicochimiques :

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

## ESSAIS CLINIQUES

### Hypercalcémie d'origine tumorale

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

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

**Tableau 6 - Proportion de patients ayant obtenu une réponse complète – Études groupées sur l'hypercalcémie d'origine tumorale**

	Jour 4	Jour 7	Jour 10
Acide zolédronique pour injection à 4 mg (N=86)	45,3 % (p=0,104)	82,6 % (p=0,005)	88,4 % (p=0,002)
AREDIA* 90 mg (N=99)	33,3 %	63,6 %	69,7 %

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

On s'est également intéressé à des paramètres d'efficacité secondaires, à savoir le délai de rechute et la durée de la réponse complète. Le délai de rechute était défini comme le temps (en jours) écoulé entre la perfusion du médicament et l'obtention de la dernière CC  $< 11,6$  mg/dL (2,90 mmol/L). En l'absence de réponse complète chez un patient, on considérait que le délai de

rechute s'établissait à 0 jour. La durée de la réponse complète était définie comme le temps (en jours) écoulé entre l'installation de la réponse complète et l'obtention de la dernière CC < 10,8 mg/dL (2,70 mmol/L). Dans le groupe traité par l'acide zolédronique pour injection 4 mg, le délai de rechute a été statistiquement plus long que dans le groupe AREDIA.

**Tableau 7 - Paramètres d'efficacité secondaires – Études groupées sur l'hypercalcémie d'origine tumorale**

	Acide zolédronique pour injection à 4 mg			AREDIA à 90 mg	
	N	Médiane (jours)	Valeur de <i>p</i>	N	Médiane (jours)
<b>Temps de rechute</b>	86	30	0	99	17
<b>Durée de la réponse complète</b>	76	32	NA	69	18

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

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

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

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

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

On a effectué dans chacun des essais une évaluation des complications squelettiques, définies comme l'une des manifestations suivantes : fractures osseuses pathologiques (vertébrales ou non



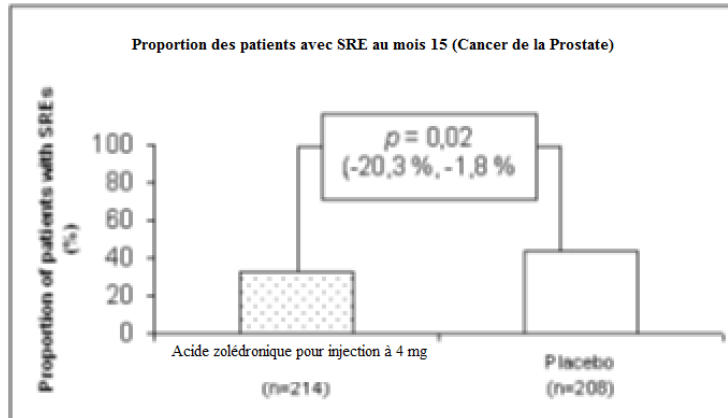
vertébrales), radiothérapie osseuse (incluant l'emploi de radio-isotopes), chirurgie des os ou compression médullaire et, dans le cas seulement de l'essai sur le cancer de la prostate, la modification du traitement antinéoplasique en raison de douleurs accrues. La proportion de patients présentant des complications squelettiques durant la phase principale de l'étude (paramètre d'efficacité principal), l'analyse des paramètres d'efficacité secondaire clés dont le délai avant l'apparition de la première complication squelettique (c.-à-d. risque relatif d'apparition de la première complication squelettique, les cas de mortalité n'ayant pas été pris en considération [les cas de mortalité ont été censurés]), ainsi que l'analyse de manifestations multiples figuraient au nombre des analyses prévues. Une analyse des manifestations multiples a été réalisée d'après le modèle Andersen-Gill afin d'évaluer l'effet global de l'acide zolédronique pour injection sur la survenue de complications squelettiques. Cette analyse a pris en compte toutes les manifestations pertinentes sur le plan clinique présentées par les participants à l'étude et a examiné le nombre total de manifestations, de même que l'intervalle avant la survenue de chaque manifestation à partir du moment de la répartition aléatoire. Cela dit, l'analyse reposait sur des hypothèses exigeantes, et il est difficile d'évaluer si les données correspondent à ces hypothèses. Dans le cas de l'analyse de manifestations multiples, les manifestations qui se sont produites de façon rapprochée ont été comptabilisées comme une seule manifestation.

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

### **Métastases osseuses associées au cancer de la prostate**

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

### **Figure 1**



L'acide zolédronique pour injection s'est révélé supérieur au placebo sur le plan du délai avant l'apparition de la première complication squelettique à 15 mois (risque relatif de 0,67; IC à 95 % : 0,49, 0,91; délai médian de 321 jours pour le placebo vs délai médian non atteint pour l'acide zolédronique pour injection à 4 mg). L'acide zolédronique pour injection a démontré une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo en ce qui a trait au délai avant la survenue d'une fracture ( $p = 0,01$ ).

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

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

**Patients atteints d'un cancer de la prostate  
Toutes les complications squelettiques**

	Phase principale		Phase principale + phase de prolongation	
	Acide zolédronique pour injection 4 mg	Placebo	Acide zolédronique pour injection 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208
Délai avant la première CS				
Risque relatif (IC à 95 %) vs placebo	0,67 (0,49, 0,91)		0,68 (0,50, 0,91)	
Délai médian avant la CS§ (jours)	n,r, §§	321	488	321
Valeur de p†	0,01		0,01	
Analyse de manifestations multiples				
Risque relatif (IC à 95 %) vs placebo	0,64 (0,47, 0,87)		0,64 (0,48, 0,84)	
Valeur de p†	0,004		0,002	

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

§§ Non atteint

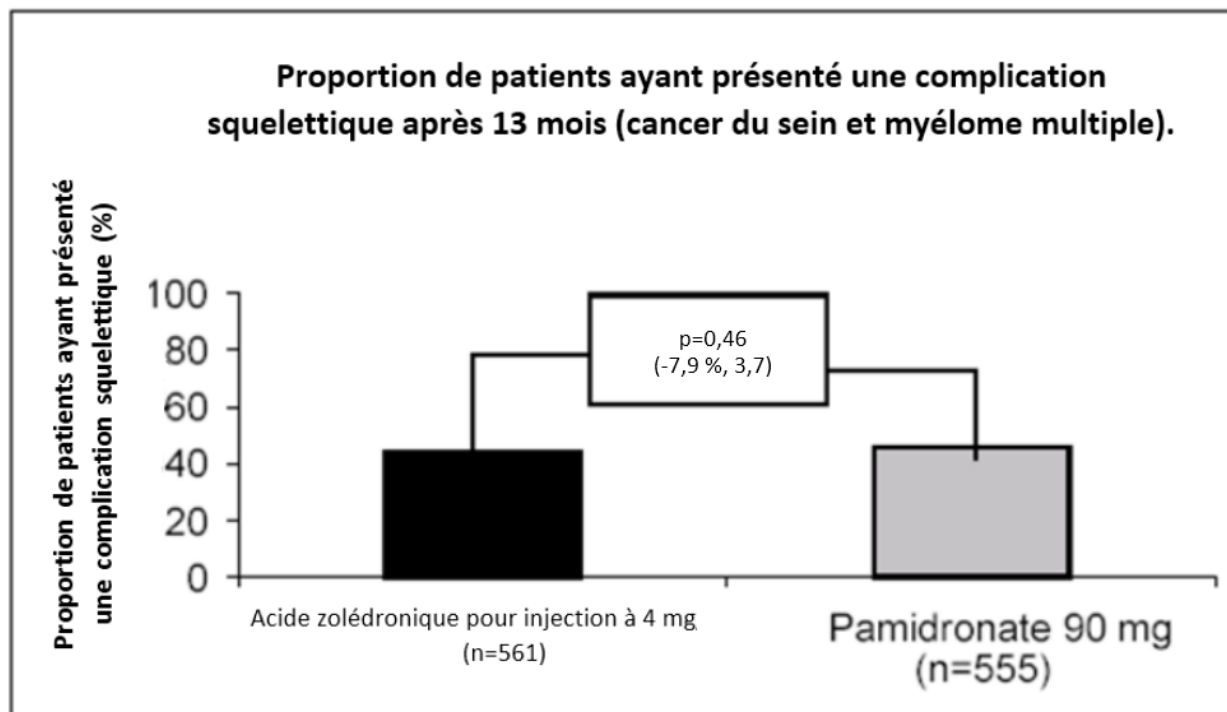
† Valeurs de p vs placebo selon le modèle de régression de Cox après stratification en fonction de la présence de métastases à distance lors du diagnostic initial

CS = complication(s) squelettique(s)

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

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

Figure



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

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

**Tableau 9 - Résultats obtenus pour les paramètres d'efficacité secondaires clés  
(phase principale)  
Patients atteints d'un cancer du sein et d'un myélome multiple  
Toutes les complications squelettiques**

	<b>Acide zolédronique pour injection à 4 mg</b>	<b>AREDIA à 90 mg</b>
N	561	555
Délai avant la première CS		
Risque relatif (IC à 95 %) vs AREDIA* à 90 mg	0,91 (0,77, 1,09)	
Délai médian avant la CS§ (jours)	373	363
Valeur de <i>p</i> †	0,32	
Analyse de manifestations multiples		
Risque relatif (IC à 95 %) vs AREDIA* à 90 mg	0,88 (0,75, 1,05)	
Valeur de <i>p</i> †	0,15	

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

†Valeurs de *p* vs AREDIA\* à 90 mg selon le modèle de régression de Cox après stratification en fonction du type de cancer  
CS = complication(s) squelettique(s)

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

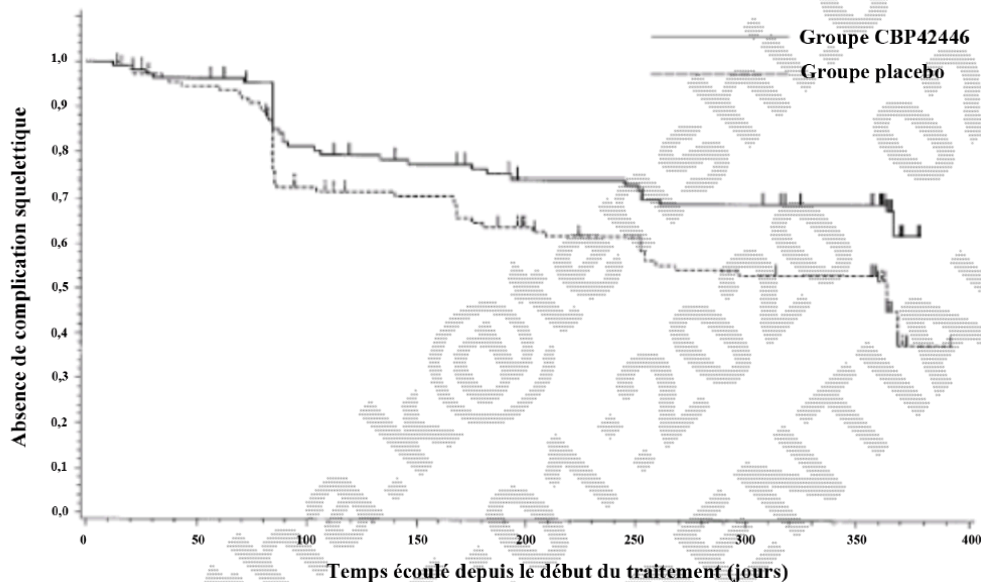
#### **Métastases osseuses attribuables au cancer du sein : essai contrôlé par placebo mené chez des patientes japonaises**

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

Le ratio des taux de complications squelettiques après 1 an était de 0,61, ce qui témoigne que le traitement par l'acide zolédronique pour injection a réduit le taux de complications squelettiques

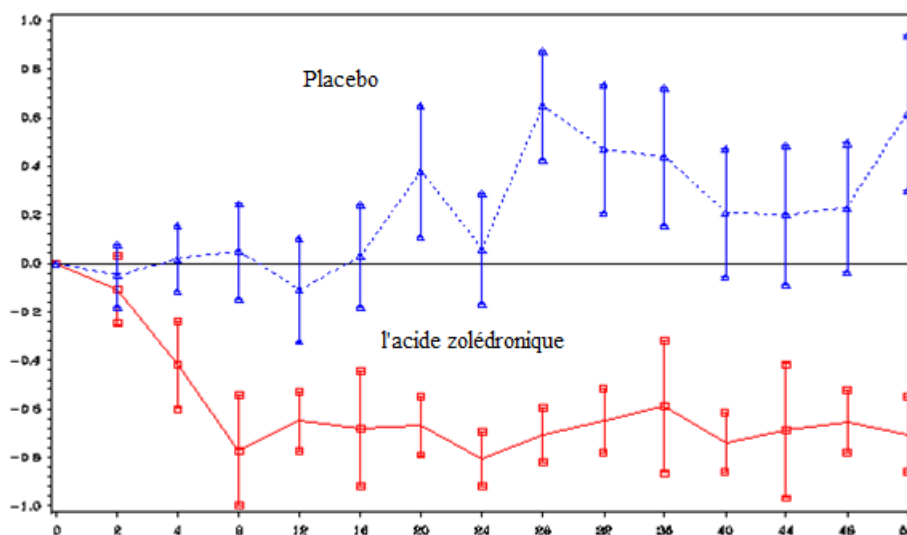
de 39 % comparativement au placebo ( $p = 0,027$ ). La proportion de patientes présentant au moins 1 complication squelettique (à l'exception de l'hypercalcémie) s'est élevée à 29,8 % dans le groupe acide zolédronique pour injection par rapport à 49,6 % dans le groupe placebo ( $p = 0,003$ ). Le temps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

**Figure 3 - Temps écoulé avant la première complication squelettique (sauf l'hypercalcémie d'origine tumorale)**



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

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



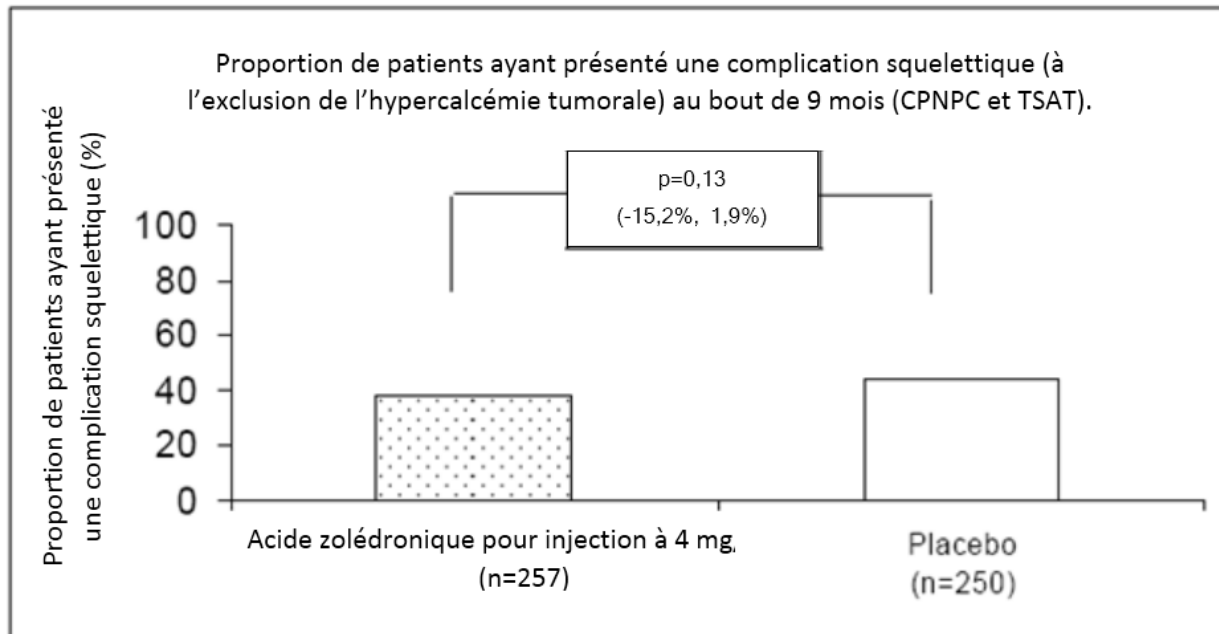
valeurs de départ

Temps écoulé depuis le début de l'étude (semaines)

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

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

**Figure 5**



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

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



**Tableau 10 - Résultats obtenus pour les paramètres d'efficacité secondaires clés  
(phase principale)  
Patients atteints d'un CPNPC et de TSAT  
Toutes les complications squelettiques (-HOT)**

	<b>Acide zolédronique pour injection à 4 mg</b>	<b>Placebo</b>
N	257	250
Délai avant la première CS		
Risque relatif (IC à 95 %) vs placebo	0,73 (0,55, 0,96)	
Délai médian avant la CS§ (jours)	230	163
Valeur de $p^\dagger$	0,02	
Analyse de manifestations multiples		
Risque relatif (IC à 95 %) vs placebo	0,73 (0,57, 0,95)	
Valeur de $p^\dagger$	0,02	

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

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

CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules

TSAT = tumeurs solides d'un autre type

HOT = hypercalcémie d'origine tumorale

CS = complication(s) squelettique(s)

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

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

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

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

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

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

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

Espèce	Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Observations
Rat	i.v.	0,6, 6, 30, 60, 80	> 6 mg/kg : décès et signes cliniques 6 mg/kg : observations rénales DL <sub>50</sub> = environ 13 mg/kg
Rat	i.v.	1,6, 8, 16, 32	> 8 mg/kg : décès, signes cliniques, signes d'atteinte rénale, hépatique et GI à l'autopsie > 1,6 mg/kg : ↓ poids corporel, consommation alimentaire, irritation au point d'injection Dose max. non létale : 1,6 mg/kg Dose létale min. : 8 mg/kg
Chien	i.v.	2, 10	2 mg/kg : absence de signes cliniques 10 mg/kg : décès
Souris	s.c	10, 50	10 mg/kg : absence de signes cliniques 50 mg/kg : décès, signes cliniques DL <sub>50</sub> : 10–50 mg/kg chez les mâles et > 10 mg/kg chez les femelles
Rat	p.o.	200, 2000	> 200 mg/kg : ↓ consommation alimentaire, poids corporel, signes cliniques, signes d'atteinte gastrique à l'autopsie : hypertrophie, lésions de couleur rouge 2000 mg/kg : taux de mortalité de 100 %

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

## Toxicité subaiguë et toxicité chronique

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Observations
<b>Voie intraveineuse</b>				
10 jours Détermination de l'intervalle posologique	Rat	i.v.	0,06, 0,6, 6	0,06 mg/kg : traitement bien toléré 0,6 mg/kg : signes cliniques, observations micro. dans les reins et le foie 6 mg/kg : sacrifice en raison de signes cliniques graves; observations micro. dans les os, les reins, l'estomac, le foie, le thymus, la rate et les ganglions lymphatiques DSENO* : 0,06 mg/kg
2 semaines	Rat	i.v.	0,06, 0,6, 3,2 (tous les 3 jours pendant 18 jours)	≥ 0,06 mg/kg : irritation locale, hyperostose non proliférante ≥ 0,6 mg/kg : lésions gastriques 3,2 mg/kg : décès, signes cliniques, ↓ poids corporel / consommation alimentaire, altérations des paramètres de biochimie clinique, ↑ poids des surrénales, des reins et du foie, néphropathie, hypertrophie hépatocellulaire DSENO : non établie
10 jours Détermination de l'intervalle posologique	Chien	i.v.	0,1, 1	≥ 0,1 mg/kg : observations microscopiques dans les côtes et au point d'injection 1 mg/kg : signes cliniques, observations microscopiques dans l'estomac, les intestins, le foie, les poumons et le thymus DSENO : 0,1 mg/kg
4 semaines + 1 mois de récupération	Chien	i.v.	0,02, 0,06, 0,2	≥ 0,06 mg/kg : signes cliniques 0,2 mg/kg : signes cliniques, observations microscopiques dans le tractus GI DSENO : 0,02 mg/kg
3 mois + 1 mois de récupération	Chien	i.v.	0,01, 0,03, 0,1 → 0,2	≥ 0,01 mg/kg : atrophie des voies génitales (F), ↑ substance spongieuse primitive, histiocytose splénique, inflammation pulmonaire, atrophie du thymus

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Observations
				≥ 0,03 mg/kg : sacrifice des moribonds (doses de 0,1 → 0,2 mg/kg) en raison d'irritation au point d'injection, ↓ poids corporel / consommation alimentaire, ↑ ALAT / ASAT, ↓ phosphatase alcaline osseuse, des phosphates, de la créatinine et ↓ indices érythrocytaires, ulcération au point d'injection, lésions rénales, atrophie des voies génitales (M) et du pancréas, inflammation de la vessie, de l'œsophage, de l'estomac et du foie DSENO : non établie
26/52 semaines + 6 mois de récupération	Chien	i.v.	0,005, 0,03, 0,1	Toutes les doses : irritation au point d'injection, ↓ des phosphates, hyperostose non proliférante ≥ 0,03 mg/kg : observations microscopiques dans les reins, le tractus GI, ↑ azote uréique du sang, ↑ protéines totales 0,1 mg/kg : ↓ créatinine, ↑ASAT, ↓ Ca DSENO : 0,005 mg/kg
Analyses osseuses (26/52 Semaines + 6 mois de récupération)	Chien	i.v.	0,005, 0,03, 0,1	Tous les paramètres biomécaniques d'évaluation de la qualité du tissu osseux ont montré soit aucun effet délétère, soit une amélioration de la qualité aux doses pharmacologiquement efficaces.
<b>Voie sous-cutanée</b>				
10 jours Détermination de l'intervalle posologique	Rat	s.c.	0,2, 0,6, 2	2 mg/kg : signes cliniques, altérations microscopiques dans les reins, le foie, la rate, le thymus, les ganglions lymphatiques, les poumons et les surrénales ≥ 0,6 mg/kg : signes cliniques ≥ 0,2 mg/kg : irritation au point d'injection
1 mois + 1 mois de récupération	Rat	s.c.	0,02, 0,06, 0,2	0,2 mg/kg : œdème au point d'injection, signes cliniques, observations microscopiques dans le foie et les ganglions lymphatiques

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Observations
				≥ 0,06 mg/kg : signes cliniques, observations microscopiques dans la rate, au point d'injection et dans les muscles squelettiques DSENO : 0,02 mg/kg
3 mois + 1 mois de récupération	Rat	s.c.	0,01, 0,03, 0,1	Traitement toléré sans décès jusqu'à 0,1 mg/kg inclusivement. Hyperostose non proliférante. DSENO : 0,01 mg/kg chez les femelles. DSENO non déterminée chez les mâles en raison d'une réduction du poids corporel et de la consommation alimentaire à toutes les doses.
6/12 mois + 6 mois de récupération	Rat	s.c.	0,001, 0,003, 0,01	≥ 0,001 mg/kg : ↓ phosphatase alcaline osseuse, ↑ nombre de réticulocytes, hémossidérose et congestion spléniques, ↑ hématopoïèse splénique, ↑ cellularité de la moelle osseuse fémorale et tibiale, hyperostose non proliférante. D'après la morphométrie osseuse, absence d'effets délétères après un traitement de 12 mois. ≥ 0,003 mg/kg : ↓ paramètres érythrocytaires, ↑ fibrinogène, altération des tubules rénaux, néphropathie progressive 0,01 mg/kg : atrophie des tubules testiculaires Absence d'effet délétère, d'après la morphométrie du tibia DSENO : 0,001 mg/kg
<b>Voie orale</b>				
13 semaines	Souris	p.o.	0, 0,3, 3, 10, 30→20	0,3 – 30 → 20 mg/kg : décès, signes respiratoires, ↓ consommation alimentaire, hyperostose non proliférante 3 – 30 → 20 mg/kg : ↓ poids corporel, inflammation du larynx, de la trachée et des bronches
10 jours Détermination de l'intervalle posologique	Rat	p.o.	1, 10, 100	1 et 10 mg/kg : traitement bien toléré 100 mg/kg : décès et sacrifice des moribonds après 1 semaine, signes cliniques, gastrite, nécrose du tractus GI, lésions aiguës des tubules rénaux, altérations hépatiques ; déplétion lymphoïde (rate, thymus).
1 mois + 1	Rat	p.o.	62060	6 mg/kg : traitement bien toléré

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Observations
mois de récupération				≥ 20 mg/kg : signes cliniques, foie, rate, ganglions lymphatiques 60 mg/kg : décès, tractus GI, reins, glandes salivaires, thymus, surrénales, poumons, trachée DSENO : 6 mg/kg
6 mois + 1 mois de récupération	Rat	p.o.	0, 1, 1, 10	≥ 0,1 mg/kg : os ≥ 1 mg/kg : signes cliniques 10 mg/kg : décès DSENO : 0,1 mg/kg
10 jours	Chien	p.o.	1→30, 10 (pour 9j); 30 (pour 10j) <sup>a</sup>	1 → 30 mg/kg : signes cliniques, observations microscopiques dans les reins, l'œsophage et le foie, hyperostose non proliférante 10 mg/kg : aucune observation significative
1 mois	Chien	p.o.	3,10, 30	≥ 3 mg/kg : signes cliniques ≥ 10 mg/kg : décès, foie, poumons, thymus 30 mg/kg : gencives, pancréas, surrénales
6 mois + 1 mois de récupération	Chien	p.o.	0,01, 0,1, 1	Traitement bien toléré jusqu'à 1 mg/kg. Altérations osseuses histologiques considérées comme liées au médicament DSENO : 1 mg/kg

a- À partir du 9<sup>e</sup> jour d'administration : 30 mg/kg pendant 10 jours additionnels

## Toxicité pour la fonction reproductive

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

Par ailleurs, on a réalisé des études sur la tératogenèse chez deux espèces; tous les animaux ont reçu le l'acide zolédronique par voie sous-cutanée. On a noté chez le rat les signes suivants d'un pouvoir tératogène à des doses  $\geq 0,2$  mg/kg : malformations externes, viscérales et squelettiques. On a aussi noté une hausse, liée à la dose, des cas d'ossification déficiente chez les animaux traités par des doses  $\geq 0,2$  mg/kg, et on a relevé des signes de toxicité envers la mère à des doses  $\geq 0,2$  mg/kg et de toxicité envers le fœtus à la dose de 0,4 mg/kg. Chez le lapin, on a observé, à la dose de 0,1 mg/kg, un nombre réduit de portées comptant des fœtus viables, une augmentation du nombre de pertes après l'implantation et de la résorption totale. On a enregistré des morts chez les mères de même qu'une baisse de la calcémie à toutes les doses.

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Dose (mg/kg)	Observations
Segment I	Rat	s.c.	0,01, 0,03, 0,1	$\geq 0,01$ : toxicité maternelle et effets sur l'accouchement d'une gravité telle, qu'on a mis fin à l'étude le 7 <sup>e</sup> jour de l'allaitement.
Segment II Détermination de l'intervalle posologique	Rat	s.c.	0,2, 0,6, 2	$\geq 0,2$ mg/kg : irritation au point d'injection $\geq 0,6$ mg/kg : ↓ poids corporel de la mère, résorption totale (mort de l'embryon ou du fœtus) de la progéniture de 9 mères sur 10 ; la 10 <sup>e</sup> mère n'avait que 2 fœtus, dont l'un présentait une fente palatine
Segment II	Rat	s.c.	0,1, 0,2, 0,4	$\geq 0,2$ mg/kg : ↓ poids corporel de la mère, ↓ poids des fœtus, anomalies viscérales et(ou) squelettiques avec côtes ondulées et retard de maturation du squelette 0,4 mg/kg : résorption totale du fœtus chez 9 mères sur 24 et, chez certains fœtus, œdème, fente palatine, mâchoire inférieure trop courte, ossification anormale
Segment II Détermination	Lapin	s.c.	0,1, 0,2, 0,4	0,2, 0,4 mg/kg : interruption prématurée en raison de signes



de l'intervalle posologique (lapines gravides)				cliniques et de manifestations toxiques graves 0,1 mg/kg : Réduction du poids fœtal; le développement des viscères et du squelette des fœtus n'ont pas été examinés.
Segment II	Lapin	s.c.	0,01, 0,03, 0,1	Toxicité maternelle aux doses $\geq 0,01$ mg/kg, en raison d'une $\downarrow$ de la calcémie. 0,1 mg/kg : diminution du nombre de portées comportant des fœtus viables, augmentation du nombre de pertes après l'implantation et des résorptions totales. Les mères ayant survécu n'ayant pas été suffisamment exposées au médicament, il n'a pas été possible d'évaluer les anomalies du développement chez le fœtus et l'embryon.

### Cancérogénicité

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

Espèce	Voie d'adm.	Doses (mg/kg)	Observations
Souris	p.o.	0,1, 0,3, 1,0	≥ 0,1 mg/kg : hyperostose non proliférante ≥ 0,3 mg/kg : ↓ poids corporel
Rat	p.o.	0,1, 0,5, 2,0	≥ 0,1 mg/kg : hyperostose non proliférante ≥ 0,5 mg/kg : ↓ poids corporel et de la consommation alimentaire 2,0 mg/kg : ↑ hématopoïèse extramédullaire

### Mutagenicité

Type d'étude	Observations
<i>In vitro</i> : Ames <sup>a</sup> , Ames <sup>b</sup> , Ames <sup>c</sup>	
Intervalle : <sup>a</sup> 5000 mcg/boîte de Petri (-S9/+S9), <sup>b</sup> 390 – 25 000 mcg/boîte de Petri, <sup>c</sup> 1250 mcg/boîte de Petri (-S9/+S9)	Négatif
<i>In vitro</i> : Test cytogénétique sur cellules du hamster chinois Intervalle : 9,7 – 1250 mcg/mL	Négatif
<i>In vitro</i> : Test de mutations géniques sur cellules V79 du hamster chinois Intervalle : 2 – 15 mcg/mL	Négatif
<i>In vivo</i> : Test des micronoyaux chez le rat Intervalle : 2,6 – 10,4 mg/kg	Négatif

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

b Lot de référence.

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

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

## RÉFÉRENCES

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

13. Risser F, Pfister C, Degen P, An enzyme inhibition assay for the quantitative determination of the new bisphosphonate zoledronate in plasma. *J Pharm Biomed Anal* 1997; 15: 1877-1880.
14. Rosen Lee S, Gordon D, Kaminski M, et al., Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: A phase III, double-blind, comparative trial. *The Cancer Journal*. September/October 2001; 7 (5), 377-387.
15. Rosen LS, Gordon DH, Dugan W, et al., Zoledronic acid is superior to pamidronate for treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer*. 2004; 100:36-43.
16. Rosen LS, Gordon DH, Kaminski M, et al., Long-term efficacy and safety of Zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma and breast cancer. *Cancer*. 2003;98:1735-1744.
17. Saad F, Gleason Donald M, Murray R, et. al., A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute* October 2, 2002; 94 (19), 1458-1468.
18. Saad F, Gleason Donald M, et al., Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute* June 2, 2004;96 (11):879-882.
19. Therneau M, Hamilton SA. rhDNase as an example of recurrent event analysis. *Statist Med* 1997;16:2029-47.
20. McArthur H, Estilo C, Huryn J, et al (2008). Osteonecrosis of the jaw (ONJ) among intravenous (IV) bisphosphonate- and/or bevacizumab-treated patients at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC). *J Clin Oncol* 26S: Updated Abstract 9588 (with poster, presented at ASCO 2008).
21. Monographie de produit de <sup>Pr</sup>ZOMETAS\* en concentré (acide zolédronique pour injection), Novartis Pharma Canada Inc., Date de révision : le 13 avril 2017. Numéro de contrôle de la présentation : 200447.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### Pr ACIDE ZOLÉDRONIQUE POUR INJECTION CONCENTRÉ

#### Pour perfusion intraveineuse

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de l'acide zolédronique pour injection concentré et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de l'acide zolédronique pour injection concentré. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions sur ce médicament.

Veillez lire attentivement les renseignements suivants avant d'entreprendre le traitement par l'acide zolédronique pour injection concentré.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

On utilise l'acide zolédronique pour injection concentré pour :

- 1) réduire la quantité trop élevée de calcium présente dans le sang. Un excès de calcium dans le sang peut être causé, notamment, par la présence d'une tumeur qui peut accélérer le renouvellement osseux et faire augmenter, par le fait même, la quantité de calcium libérée par les os : on parle alors d'« hypercalcémie d'origine tumorale ».
- 2) prévenir ou retarder les complications osseuses par exemple, lors d'une chirurgie visant à prévenir ou à réparer une fracture osseuse ou d'une radiothérapie visant à soulager une douleur osseuse intense attribuable à des métastases osseuses (propagation du cancer dans les os) associées aux tumeurs solides.

##### Les effets de ce médicament :

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

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

Vous ne pouvez pas recevoir l'acide zolédronique pour injection concentré si :

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

##### L'ingrédient médicamenteux est :

L'acide zolédronique.

##### Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Mannitol et citrate de sodium.

##### Les formes posologiques sont :

L'acide zolédronique pour injection concentré est offert sous forme de concentré, dans une fiole. Chaque fiole de concentré d'acide zolédronique pour injection concentré contient 4 mg d'acide zolédronique. Chaque boîte contient une fiole.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### Mises en garde et précautions

Les effets indésirables graves qui ont été rapportés avec l'usage d'acide zolédronique pour injection à incluent :

- **ostéonécrose de la mâchoire** (une maladie osseuse grave qui affecte la mâchoire)
- **détérioration de la fonction rénale.** L'acide zolédronique pour injection concentré n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale grave.
- **Hypocalcémie** (faible taux de calcium dans le sang)

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

Avant d'amorcer votre traitement par l'acide zolédronique pour injection concentré et au cours de celui-ci, votre médecin peut vous demander de passer un examen buccal (examen de la bouche et des dents). Ceci peut être demandé puisque chez certains patients qui ont subi des interventions dentaires telles

que l'extraction d'une dent, des effets indésirables graves leur sont apparus au cours du traitement par l'acide zolédronique pour injection. Ceci touche aussi les patients présentant des lésions ouvertes non cicatrisées de la bouche, d'infections dentaires ou atteints d'une maladie périodontale (maladie affectant les tissus environnants d'une dent) parce que ces affections peuvent augmenter les risques de problèmes à l'os de la mâchoire après une intervention dentaire telle que l'extraction d'une dent, durant le traitement par l'acide zolédronique pour injection concentré.

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

**AVANT d'utiliser l'acide zolédronique pour injection concentré, prévenez votre médecin ou votre pharmacien si vous :**

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

Votre médecin pourrait vous dire d'arrêter de prendre l'acide zolédronique pour injection concentré jusqu'à ce que toutes les plaies dans votre bouche soient cicatrisées

**Après avoir entrepris le traitement par l'acide zolédronique pour injection concentré**

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

Durant le traitement par l'acide zolédronique pour injection concentré, vous devez éviter dans la mesure du possible de subir une extraction dentaire ou autres interventions dentaires (excluant le nettoyage dentaire de routine). Consultez votre médecin si vous devez subir une intervention dentaire (excluant le nettoyage dentaire de routine) durant votre traitement par l'acide zolédronique pour injection concentré. Il est important de maintenir une bonne hygiène buccale; il est recommandé de subir des examens dentaires périodiques.

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

**Conduite automobile et maniement de machines**

L'acide zolédronique pour injection concentré peut nuire à votre capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines. Par conséquent, abstenez-vous de prendre le volant ou d'utiliser des machines jusqu'à ce que vous sachiez si l'acide zolédronique pour injection concentré vous affecte à cet égard.

**Utilisation chez l'enfant**

L'acide zolédronique pour injection concentré ne doit pas être utilisé chez l'enfant.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Dites à votre médecin quels médicaments vous prenez ou avez pris récemment, y compris ceux que vous vous êtes procurés sans ordonnance. Il est particulièrement important que votre médecin sache si vous prenez des aminosides (médicaments servant à traiter de graves infections), de la calcitonine (médicament servant à corriger un taux de calcium sanguin trop élevé et à traiter la maladie de Paget), des diurétiques de l'anse (médicaments servant à traiter l'hypertension artérielle ou l'oedème) ou d'autres médicaments qui abaissent le taux sanguin

de calcium, car l'utilisation simultanée de ces agents et de bisphosphonates peut abaisser votre taux sanguin de calcium à un niveau trop bas. Les aminosides comprennent par exemple, le sulfate de gentamicine, le sulfate de tobramycine et le sulfate de streptomycine; les diurétiques de l'anse comprennent par exemple le furosémide, le torsémide et l'acide éthacrinique.

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

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

#### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

##### Dose habituelle :

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

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

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

Si l'on vous traite pour une hypercalcémie d'origine tumorale, vous recevrez normalement une seule perfusion d'acide

zolédronique pour injection concentré. Avant de commencer le traitement par l'acide zolédronique pour injection concentré, la restauration et le maintien adéquats de la régulation des fluides dans votre corps et par l'urine vont aider à éliminer l'excès de calcium de vos reins.

##### **Surdose :**

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

#### EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

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

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

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

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

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

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

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

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

Vous devez informer votre médecin de la survenue de douleur ou de rougeur aux yeux, de photophobie (hypersensibilité à la lumière), de larmoiement excessif ou de réduction de la vision, car ces symptômes peuvent être le signe de graves complications oculaires ayant déjà été associées à l'acide zolédronique pour injection.

Certains patients ont signalé des problèmes à l'os de la mâchoire durant leurs traitements contre le cancer comprenant l'acide zolédronique pour injection. L'hygiène dentaire est un élément important des soins généraux du cancer et peut diminuer de manière importante l'apparition de ce type de problèmes. Les prothèses dentaires amovibles doivent être fixées de manière appropriée et doivent être retirées le soir. Vous devez consulter votre médecin si vous souffrez de douleur à la bouche, dent, mâchoire, ou si votre gencive ou bouche tarde à guérir. Toute plaie consécutive à l'extraction d'une dent tardant à guérir ou toute infection dentaire chronique doit être signalée au médecin

et faire l'objet d'une évaluation. Si vous remarquez un autre effet quelconque, signalez-le immédiatement à votre médecin. De plus, durant le traitement par l'acide zolédronique 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 l'acide zolédronique pour injection concentré, veuillez consulter votre médecin si vous devez subir une intervention dentaire (excluant le nettoyage de dents de routine).

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

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



EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURE À PRENDRE				
Symptôme / effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
<b>Fréquent</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Détérioration de la fonction rénale (élévation du taux de créatinine)</li> <li>• Douleurs osseuses, articulaires et (ou) musculaires, raideur des articulations</li> <li>• Conjonctivite</li> </ul>	√	√	√
<b>Peu fréquent</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance rénale (changements de la couleur de l'urine ou absence de production d'urine, tests de laboratoire montrant des changements de la fonction rénale, douleur au bas du dos, fatigue, nausées, perte d'appétit)</li> <li>• Troubles oculaires (rougeur et/ou douleur et inflammation aux yeux, larmolement excessif)</li> <li>• Réaction allergique à l'acide zolédronique pour injection concentré (enflure du visage, des yeux ou de la langue, difficulté à respirer, boutons, démangeaisons, diminution soudaine de la</li> </ul>		√	√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURE À PRENDRE				
Symptôme / effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>pression artérielle)</li> <li>• Étourdissements</li> <li>• Ostéonécrose de la mâchoire, (engourdissement ou lourdeur de la mâchoire, mauvaise guérison des gencives surtout après des interventions dentaires, déchaussement d'une dent, exposition de l'os dans la bouche, douleur dans la bouche, aux dents ou à la mâchoire, plaies ou plaies qui ne guérissent pas dans la bouche ou écoulement (pus ou suintement), enflure, sécheresse de la bouche, enflure, infections des gencives ou mauvaise haleine)</li> </ul>			√ √
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ostéonécrose d'autres os (raideur articulaire, malaises et douleur et difficulté à bouger dans les cuisses, hanches, haut des bras, bas des jambes, côtes, colonne vertébrale, genoux ou os des pieds, ou douleur dans la région des oreilles)</li> </ul>			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURE À PRENDRE			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé	Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement	
		Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas
<b>Inconnue<sup>1</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Difficulté respiratoire accompagnée de sifflements ou de toux</li> <li>• Battements cardiaques irréguliers (fibrillation auriculaire)</li> <li>• Somnolence</li> <li>• Réaction allergique grave</li> <li>• Éruptions cutanées avec démangeaisons</li> <li>• Douleur, faiblesse ou inconfort dans la cuisse/fracture inhabituelle de l'os de la cuisse</li> <li>• Crampes ou contractions musculaires, sécheresse de la peau, sensation de brûlure ou battements cardiaques irréguliers</li> <li>• Trouble de la fonction rénale caractérisé par une fuite d'acides aminés, de phosphate et de glucose dans les urines (syndrome de Fanconi acquis)</li> </ul>	√	√	√
		√	√
			√
		√	
			√

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

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti après la prise d'acide zolédronique pour injection concentré, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER L'ACIDE ZOLÉDRONIQUE INJECTABLE**

Fioles (concentré)

- Les fioles d'acide zolédronique pour injection concentré doivent être conservées à la température ambiante (entre 15°C et 30°C).

L'acide zolédronique pour injection concentré doit être gardé hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux domestiques.

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 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.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

**Pour en savoir davantage au sujet d'acide zolédronique pour injection concentré, vous pouvez :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), ou en téléphonant le 1-844- 596-9526.

Le présent dépliant a été rédigé par :  
 Strides Pharma Canada Inc.  
 1565, Boul. Lionel-Boulet  
 Varennes, Quebec  
 Canada, J3X 1P7

Date de révision : le 11 août 2020