

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION

Concentré

4 mg/5 mL d'acide zolédronique (sous forme d'acide zolédronique monohydraté)

Pour perfusion intraveineuse

Régulateur du métabolisme osseux

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de révision :
Le 22 février 2022

N° de contrôle de la présentation : 254854

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	25
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	26
SURDOSAGE	31
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	31
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	36
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	37
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	38
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	38
ESSAIS CLINIQUES	39
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	48
TOXICOLOGIE	49
RÉFÉRENCES	56
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	58

Pr ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION

Concentré

4 mg/5 mL d'acide zolédronique (sous forme d'acide zolédronique monohydraté)

Pour perfusion intraveineuse

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	<ul style="list-style-type: none">Concentré : 4 mg d'acide zolédronique/5 mL[†] (0,8 mg/mL)	<ul style="list-style-type: none">Concentré : citrate de sodium dihydraté, eau pour injection, mannitol.

[†] Quantité à laquelle équivalent 4,264 mg d'acide zolédronique monohydraté.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Hypercalcémie d'origine tumorale

L'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION est indiqué dans le traitement de l'hypercalcémie d'origine tumorale, définie comme une concentration de calcium sérique corrigée en fonction de l'albumine ($cCa \geq 12,0$ mg/dL (3,00 mmol/L), après une réhydratation appropriée à l'aide d'un soluté physiologique. On recommande de stimuler l'excrétion rénale de l'excédent de calcium avant d'amorcer le traitement, en rétablissant et en maintenant un équilibre liquidien et un débit urinaire suffisants.

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

L'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION est indiqué dans le traitement des métastases osseuses documentées découlant de tumeurs solides (y compris les cancers de la prostate, du sein et du poumon, l'adénocarcinome du rein et d'autres tumeurs solides) ainsi que dans le traitement des lésions ostéolytiques associées au myélome multiple en association avec un traitement standard aux fins de prévenir ou de retarder les éventuelles complications entraînées par les lésions osseuses (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Détérioration de la fonction rénale**).

L'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION 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 (voir **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).
- Hypocalcémie non corrigée au moment de la perfusion (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypocalcémie**).
- Emploi chez les femmes enceintes et celles qui allaitent (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **Ostéonécrose de la mâchoire** (voir **Appareil locomoteur, Ostéonécrose de la mâchoire** ci-dessous).
- **Détérioration de la fonction rénale** (voir **Fonction rénale** ci-dessous).
- L'emploi de l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION **n'est pas recommandé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave** (voir **Populations particulières** ci-dessous).
- **Hypocalcémie** (voir **Généralités, Hypocalcémie** ci-dessous).
- L'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION s'administre par perfusion d'une durée d'au moins 15 minutes, en dose unique de 4 mg tout au plus (voir **Fonction rénale** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** ci-dessous).

Généralités

Interactions médicamenteuses

L'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION (0,8 mg/mL) renferme le même ingrédient actif que celui qui est contenu dans les préparations d'acide zolédronique (à 0,05 mg/mL) prêtes à l'emploi. Par conséquent, les patients qui reçoivent un traitement par l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION ne doivent pas recevoir d'acide zolédronique prêt à l'emploi (préparations à 0,05 mg/mL) en concomitance.

L'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION ne doit pas être administré avec d'autres bisphosphonates, car on ignore les effets que peut avoir une telle combinaison.

L'acide zolédronique est excrété par les reins, aussi doit-on faire preuve de prudence lorsqu'on l'administre en concomitance avec des médicaments potentiellement néphrotoxiques (p. ex. les aminosides, d'autres agents antinéoplasiques, l'AAS et les AINS) ou qui peuvent avoir des effets importants sur la fonction rénale (p. ex. les diurétiques et les inhibiteurs de l'ECA, qui entraînent une déshydratation).

La prudence est de mise lorsque l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION est administré avec un agent antiangiogénèse, car leur utilisation concomitante fait augmenter l'incidence d'ostéonécrose de la mâchoire (voir **Ostéonécrose de la mâchoire** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

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

L'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients qui reçoivent d'autres antinéoplasiques susceptibles de produire un dysfonctionnement rénal (auquel cas on recommande de surveiller la fonction rénale) ou dont la dose dépend du fonctionnement des reins (p. ex. les agents contenant du platine).

L'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION ne doit pas être mélangé à des solutions de perfusion intraveineuse contenant du calcium.

Effets sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines

Dans de rares cas, l'acide zolédronique peut provoquer de la somnolence et/ou des étourdissements. Le cas échéant, le patient doit s'abstenir de conduire un véhicule automobile, d'utiliser des machines ou d'entreprendre des activités pouvant être dangereuses.

Hypocalcémie

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

La prudence est de mise lorsque l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION est administré en concomitance avec d'autres médicaments susceptibles de provoquer une hypocalcémie (notamment les aminosides, la calcitonine et les diurétiques de l'anse), car ceux-ci peuvent avoir des effets additifs entraînant une hypocalcémie grave (voir **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 et durant le traitement par ce médicament (voir **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 sa perfusion (voir **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 toute la durée du traitement, mais il faut prendre garde que l'hydratation ne soit pas excessive.

Chez les cardiaques, en particulier chez ceux qui sont âgés, la surcharge de soluté physiologique peut précipiter une insuffisance cardiaque (insuffisance ventriculaire gauche ou insuffisance cardiaque congestive). La fièvre (symptômes pseudogrippaux) peut également contribuer à une telle détérioration.

Pouvoir carcinogène et pouvoir mutagène

Dans le cadre d'études sur le pouvoir carcinogène, des rats et des souris ont reçu de l'acide zolédronique par voie orale (gavage) pendant au moins 104 semaines sans qu'aucun signe d'effet carcinogène n'ait été décelé. Le composé étant susceptible de causer une grave irritation locale, il n'a pas été possible de procéder à une administration parentérale prolongée. Dans tous les groupes posologiques, l'exposition générale à l'acide zolédronique chez les deux espèces a été clairement mise en évidence par la survenue de certaines modifications osseuses d'origine médicamenteuse (hyperostose non proliférative) que l'on observe habituellement à la suite de l'administration prolongée d'un bisphosphonate chez un jeune animal dont le squelette est en formation.

Le pouvoir mutagène de l'acide zolédronique a été évalué dans six études : trois tests de Ames (avec *E. coli* et/ou *S. typhimurium*), un test de mutations géniques dans des cellules V79 du hamster, un test cytogénétique réalisé avec des cellules du hamster chinois et un test des micronoyaux, mené *in vivo* chez le rat. Aucun signe de potentiel mutagène n'a été observé dans ces épreuves.

Fonction cardiovasculaire

Lors d'un essai contrôlé de 3 ans mené à double insu après répartition aléatoire visant à comparer l'efficacité et l'innocuité d'une dose annuelle de 5 mg d'acide zolédronique à celles d'un placebo pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique, la fréquence globale de fibrillation auriculaire a été de 2,5 % (96 patientes sur 3862) et de 1,9 % (75 patientes sur 3852) dans les groupes qui avaient reçu respectivement 5 mg d'acide zolédronique prêt à l'emploi et un placebo. Le taux

d'effets indésirables graves liés à la fibrillation auriculaire a été respectivement de 1,3 % (51 patientes sur 3862) et de 0,6 % (22 patientes sur 3852) dans ces mêmes groupes de patientes. On constate qu'une telle différence dans la fréquence de ces manifestations n'a pas été observée dans d'autres essais sur l'acide zolédronique, notamment dans ceux qui comportaient l'administration d'une dose de 4 mg d'acide zolédronique toutes les 3 ou 4 semaines à des patients atteints d'un cancer. On ignore le mécanisme à l'origine de la fréquence accrue de fibrillation auriculaire observée uniquement dans cet essai clinique.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique

Comme il n'existe que des données cliniques limitées concernant l'emploi de cet agent chez les insuffisants hépatiques, on ne peut 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. Ces fractures, qui ont une orientation transversale ou oblique courte, peuvent se produire n'importe où dans le corps du fémur, depuis 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 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. En présence de ces symptômes, le patient doit faire l'objet d'une évaluation visant le dépistage de fractures fémorales incomplètes.

Douleur musculosquelettique

Des cas de douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires graves et parfois invalidantes ont été signalés au cours de la période de pharmacovigilance chez des patients prenant des

bisphosphonates, classe de médicaments dont fait partie l'acide zolédronique (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Le temps écoulé avant que ces symptômes n'apparaissent va de un jour à plusieurs mois après le début du traitement. En présence de symptômes graves, il faut cesser l'administration de l'**ACIDE ZOLÉDRONIQUE** pour **INJECTION**. Chez la plupart des patients, l'arrêt du traitement a entraîné un soulagement des symptômes. Un retour des symptômes a cependant été observé chez un sous-ensemble de patients 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 cancéreux traités par des bisphosphonates, dont l'acide zolédronique. Bien qu'aucun lien de causalité n'ait été établi entre l'administration des bisphosphonates et l'ostéonécrose de la mâchoire, 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 plus élevés en présence de certains types de tumeurs (cancer du sein au stade avancé et myélome multiple) et d'affections dentaires (extractions dentaires, maladie parodontale et traumatisme local, p. ex. des lésions causées par un mauvais ajustement des prothèses dentaires). Les patients cancéreux reçoivent également d'autres traitements susceptibles de contribuer à l'apparition de l'ostéonécrose de la mâchoire, tels que la chimiothérapie et la glucocorticothérapie. De nombreux patients présentaient des signes d'infection locale, entre autres une ostéomyélite (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés durant la période de pharmacovigilance**).

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. Il est également recommandé de procéder à de tels examens à intervalles réguliers après la mise en route du traitement par l'acide zolédronique et durant celui-ci (voir la section **Surveillance et épreuves de laboratoire**). Au cours du traitement par l'acide zolédronique, 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. 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 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 mise lorsque l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION est administré avec un agent antiangiogénèse, car leur utilisation concomitante fait augmenter l'incidence d'ostéonécrose de la mâchoire (voir **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 (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés durant la période de pharmacovigilance**).

Ophthalmologie

Des troubles oculaires (conjonctivite, uvéite, épisclérite, sclérite et inflammation de l'orbite) ont été signalés avec l'acide zolédronique. Les patients présentant des manifestations oculaires autres que la conjonctivite non compliquée doivent être adressés à un ophtalmologiste pour une évaluation. Il est possible que le traitement doive être interrompu.

Considérations périopératoires

Les patients recevant de l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION doivent si possible éviter les interventions dentaires effractives pendant le traitement. Les biopsies ne sont pas recommandées, sauf si l'on soupçonne la présence de métastases à la mâchoire. La chirurgie dentaire peut exacerber l'ostéonécrose de la mâchoire dans le cas des patients chez qui elle est

apparue pendant le traitement par un bisphosphonate. Dans les cas de patients devant subir une intervention dentaire, on ne dispose d'aucune donnée permettant de croire que l'interruption du traitement par les bisphosphonates réduit le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Le médecin traitant doit donc se fier à son jugement clinique et établir un plan de traitement en fonction du rapport entre les risques et les bienfaits estimés chez chaque patient (voir également **Appareil locomoteur, Ostéonécrose, Ostéonécrose de la mâchoire**).

Fonction rénale

On recommande d'évaluer la fonction rénale de tous les patients avant l'administration de chaque dose d'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION et durant le traitement par ce médicament.

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 DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ À UNE DOSE MAXIMALE DE 4 mg, EN UNE SEULE PERFUSION D'UNE DURÉE D'AU MOINS 15 MINUTES (voir également POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les bisphosphonates, dont l'acide zolédronique, ont été associés à des cas de détérioration de la fonction rénale. **Les facteurs pouvant accroître le potentiel de détérioration de la fonction rénale sont entre autres la déshydratation, l'insuffisance rénale préexistante, l'administration de cycles répétés de traitement par l'acide zolédronique ou par d'autres bisphosphonates ou une perfusion 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 solvant). L'administration concomitante de médicaments potentiellement néphrotoxiques (notamment l'AAS, les AINS, les diurétiques et les inhibiteurs de l'ECA) peut également accroître le risque de détérioration de la fonction rénale. Il convient d'évaluer la fonction rénale avant l'administration de chaque dose d'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION et d'exercer une surveillance étroite de celle-ci durant le traitement.** De très rares cas de détérioration de la fonction rénale, d'évolution vers une insuffisance rénale (parfois mortelle), de même que la nécessité de recourir à la dialyse, ont été signalés après l'administration de la dose initiale ou d'une dose unique d'acide zolédronique chez des patients atteints d'un cancer (p. ex. ceux qui présentaient une hypercalcémie d'origine tumorale et/ou une néphropathie préexistante). Une augmentation de la créatinine sérique peut se produire chez certains patients par suite de l'administration chronique d'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION aux doses recommandées. Les patients qui présentent des signes de détérioration de la fonction rénale doivent faire l'objet d'une évaluation appropriée, et il convient de se demander si les bienfaits potentiels de la poursuite du traitement par l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION l'emportent sur les risques possibles (voir aussi **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. 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 d'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION et instaurer le traitement qui s'impose.

L'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION doit être utilisé avec extrême prudence chez les patients qui reçoivent d'autres antinéoplasiques susceptibles de produire une insuffisance rénale (auquel cas on recommande de surveiller la fonction rénale) ou dont la dose dépend du fonctionnement des reins (p. ex. les agents contenant du platine).

Fonction respiratoire

Asthme

Bien que cet effet n'ait pas été observé dans les essais cliniques sur l'acide zolédronique, 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 doit être administré avec prudence chez les asthmatiques sensibles à l'aspirine.

Populations particulières

Insuffisance rénale

L'acide zolédronique est excrété exclusivement par les reins, aussi le risque d'effets indésirables peut-il être plus élevé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. **L'emploi d'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave** en raison des répercussions potentielles des bisphosphonates, l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION compris, 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 une créatinine sérique > 400 µmol/L ou > 4,5 mg/dL chez les patients atteints d'hypercalcémie d'origine tumorale et une 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 [Cl_{Cr}] < 30 mL/min) sur l'acide zolédronique.

La fonction rénale doit être surveillée de près chez les patients qui reçoivent en concomitance des médicaments potentiellement néphrotoxiques.

Les taux de créatinine sérique doivent être mesurés avant l'administration de chaque dose d'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION.

Le traitement par l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION doit être amorcé à doses réduites chez les patients porteurs de métastases osseuses associées à des tumeurs solides ou de lésions ostéolytiques associées au myélome multiple qui souffrent d'insuffisance rénale légère ou modérée. Les patients qui présentent des signes de détérioration de la fonction rénale durant le

traitement doivent faire l'objet d'une évaluation appropriée, et il convient de se demander si les bienfaits potentiels de la poursuite du traitement l'emportent sur les risques possibles. Si l'on décide de poursuivre l'administration de l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION chez ces patients, le traitement ne doit reprendre que lorsque les taux de créatinine sérique sont retournés à une valeur se situant à plus ou moins 10 % de la valeur initiale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Femmes aptes à procréer

Il faut conseiller aux femmes aptes à procréer d'éviter de devenir enceintes et les informer des risques auxquels est exposé un fœtus si sa mère suit un traitement par l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION. L'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION peut avoir des effets nocifs (p. ex. anomalies touchant notamment le squelette) sur le fœtus d'une femme qui devient enceinte pendant un traitement par ce médicament (voir **CONTRE-INDICATIONS**). On n'a pas établi l'incidence que pourraient avoir certains facteurs sur ce risque, notamment le délai entre l'arrêt du traitement par l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION et la conception.

Grossesse

L'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION est contre-indiqué durant la grossesse (voir **CONTRE-INDICATIONS**). En effet, il n'existe pas de données cliniques étayant l'usage de l'acide zolédronique chez la femme enceinte et, selon les résultats d'études menées chez l'animal, l'administration d'acide zolédronique à une femme enceinte pourrait causer du tort au fœtus.

Lors d'études sur la reproduction menées chez l'animal, on a administré de l'acide zolédronique par voie sous-cutanée à des rats et à des lapins. Des signes de tératogénicité se manifestant par des malformations externes, viscérales et squelettiques ont été observés chez les ratons de mères ayant reçu des doses $\geq 0,2$ mg/kg (soit 2,4 fois l'exposition générale observée chez l'humain après l'administration d'une dose de 4 mg, d'après l'ASC). 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 la dose de 0,4 mg/kg (soit 2,4 et 4,8 fois l'exposition générale observée chez l'humain, respectivement). Chez le lapin, les doses $\geq 0,1$ mg/kg ont entraîné des effets toxiques marqués chez la mère en raison 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 pour l'humain est inconnu (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Études sur la toxicité pour la reproduction**).

Allaitement

L'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir **CONTRE-INDICATIONS**), car il n'existe pas de données cliniques sur l'administration de l'acide zolédronique durant l'allaitement, et on ignore si le médicament se retrouve dans le lait maternel. Une étude menée chez le rat a cependant montré qu'un autre bisphosphonate, le pamidronate, passe dans le lait maternel. Les femmes traitées par l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION 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'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'humain.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de l'acide zolédronique n'ont pas été établies chez l'enfant. Aucune étude de toxicologie n'a été menée chez de jeunes animaux. Durant les études sur la toxicité de doses répétées, l'anomalie qui a été observée le plus souvent chez les animaux en 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 n'est pas recommandé 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 signalées comme effets indésirables chez environ 26 % (fémur) et 11 % (tibia) des patients traités par l'acide zolédronique comparativement à 0 % et 3 %, respectivement, des patients traités par le pamidronate.

Personnes âgées (> 65 ans)

Les essais cliniques contrôlés sur l'emploi de l'acide zolédronique dans le traitement de l'hypercalcémie d'origine tumorale ne comportaient pas suffisamment de personnes âgées pour pouvoir évaluer si les patients de 65 ans ou plus répondent différemment à ce traitement. En effet, 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 (plage : 21 à 87 ans).

Les essais cliniques contrôlés sur l'emploi de l'acide zolédronique dans le traitement des métastases osseuses associées aux tumeurs solides et des lésions ostéolytiques associées au myélome multiple montrent que l'efficacité et l'innocuité observées chez les patients de plus de 65 ans sont comparables à celles qui ont été observées chez les sujets plus jeunes. La proportion de patients ayant présenté des complications osseuses était moins élevée dans le groupe sous acide zolédronique que dans le groupe sous placebo et semblable à celle qu'on a observée dans le groupe recevant 90 mg de pamidronate. Dans l'ensemble, les effets indésirables observés chez les patients âgés étaient semblables à ceux qui ont été signalés dans le reste de la population. Cependant, comme la fréquence de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque est plus élevée chez les personnes âgées et que celles-ci ont davantage d'affections concomitantes ou prennent souvent plus d'un médicament, l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION doit être administré avec prudence chez cette population de patients.

Race

Par rapport à celle que l'on observe dans la population nord-américaine, l'exposition générale au médicament accuse une augmentation importante chez les Japonaises, soit de 47 % pour

l'ASC_{0-24 h} et de 39 % pour la C_{max} (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et affections particulières, Race**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

On doit surveiller de près les électrolytes, la créatinine, les phosphates, le magnésium et le calcium sériques, de même que la formule sanguine complète avec numération différentielle, chez tous les patients traités avec l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION. Il faut évaluer la fonction rénale avant l'administration de chaque dose et exercer une surveillance adéquate durant le traitement par l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale**). 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 et durant le traitement par ce médicament (voir **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. 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 ($Ca_c, \text{ mmol/L} = Ca_t + 0,02$ (médiane de l'éventail du taux d'albumine – albumine mesurée)).

Avant d'amorcer le traitement par l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION, 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 et durant celui-ci (voir **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 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 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; 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. 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 signalés peu fréquemment chez des patients ayant reçu de l'acide zolédronique.

Comme avec les autres bisphosphonates, des cas isolés d'hypomagnésémie ont été signalés. Des cas isolés d'épisclérite, de rares cas d'uvéite, des cas peu fréquents de vision brouillée ainsi que des cas fréquents de conjonctivite ont également été signalés.

De rares cas d'arythmies cardiaques associées à une hypocalcémie ont été observés après le traitement par l'acide zolédronique. On a également signalé des cas de fibrillation auriculaire qui n'étaient pas associés à une hypocalcémie après le traitement par l'acide zolédronique.

De rares cas de pneumopathie interstitielle ont été signalés après le traitement par l'acide zolédronique.

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 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.

Lors des essais cliniques sur l'hypercalcémie d'origine tumorale, une toxicité de stade 3 (selon les *Common Toxicity Criteria* [CTC]) a été signalée relativement à la créatinine sérique chez respectivement 2,3 % et 3,0 % des patients traités par l'acide zolédronique administré à raison de 4 mg, et par le pamidronate à 90 mg. Toujours selon les CTC, une toxicité de stade 4 a été signalée relativement à la créatinine sérique chez respectivement 0 % et 1,0 % des patients ayant reçu 4 mg d'acide zolédronique et 90 mg de pamidronate.

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

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

	Acide zolédronique à 4 mg % (n = 86)	Pamidronate à 90 mg % (n = 103)
Fièvre	7,0	9,7
Hypocalcémie	5,8	1,9
Hypophosphatémie	3,5	1,0
Nausées	1,2	1,0
Prurit	1,2	0
Douleurs osseuses	1,2	1,0
Hypomagnésémie	1,2	0
Dysgueusie	1,2	0
Soif	1,2	0
Pancytopénie	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 2042 patients évaluable sur le plan de l'innocuité, lesquels ont reçu l'un des traitements suivants : acide zolédronique (4 mg), pamidronate (90 mg), placebo. Parmi les 2042 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 (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 (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 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 et le groupe de traitement par le 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 administré à raison de 4 mg, chez 1,5 % de ceux qui ont reçu 90 mg de pamidronate 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 administré à raison de 4 mg, chez 0,4 % de ceux qui ont reçu 90 mg de pamidronate 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, pamidronate 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 II 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 II — Effets indésirables signalés fréquemment au cours des trois essais cliniques sur les métastases osseuses

	Acide zolédronique à 4 mg n (%)	Pamidronate à 90 mg n (%)	Placebo n (%)
Patients à l'étude			
Nombre total de patients à l'étude	1031 (100)	556 (100)	455 (100)
Nombre total de patients ayant présenté un effet indésirable	1015 (98,4)	548 (98,6)	445 (97,8)
Effet indésirable (terme privilégié)			
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 à 4 mg et celle du groupe sous placebo ayant éprouvé un ou plusieurs des effets indésirables fréquents n'a pas dépassé 10 %. La pyrexie, ou fièvre, peut survenir au cours d'une réaction aiguë 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 à 4 mg, du pamidronate 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 à 4 mg, du pamidronate 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 à 4 mg, du pamidronate 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 III 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 par perfusion intraveineuse d'une durée de 15 minutes.

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

Population de patients / Créatininémie initiale				
Myélome multiple et cancer du sein	Acide zolédronique à 4 mg		Pamidronate à 90 mg	
	n/N	(%)	n/N	(%)
Normale	27/246	(11,0)	23/246	(9,3)
Anormale	2/26	(7,7)	2/22	(9,1)
Total	29/272	(10,7)	25/268	(9,3)
Tumeurs solides	Acide zolédronique à 4 mg		Placebo	
	n/N	(%)	n/N	(%)
Normale	17/154	(11)	10/143	(7)
Anormale	1/11	(9,1)	1/20	(5)
Total	18/165	(10,9)	11/163	(6,7)
Cancer de la prostate	Acide zolédronique à 4 mg		Placebo	
	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 (4 mg en perfusion de 15 minutes), le placebo ou le pamidronate.

Selon une analyse des données d'innocuité groupées 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 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 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 IV 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 IV-1 et IV-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 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 pamidronate 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 IV — 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 à 4 mg	Pamidronate à 90 mg	Placebo
<i>Agents excrétés par voie rénale</i>			
Nombre de patients	221	163	76
Nombre total de patients ayant éprouvé un effet lié à la chimiotoxicité	161 (72,9 %)	100 (61,3 %)	54 (71,1 %)
Nausées	113 (51,1 %)	68 (41,7 %)	37 (48,7 %)
Vomissements (SAP) ¹	75 (33,9 %)	48 (29,4 %)	23 (30,3 %)
Anorexie	55 (24,9 %)	23 (14,1 %)	28 (36,8 %)
Diminution de l'appétit (SAP)	39 (17,6 %)	16 (9,8 %)	7 (9,2 %)
Stomatite	25 (11,3 %)	21 (12,9 %)	6 (7,9 %)
Alopécie	24 (10,9 %)	18 (11,0 %)	9 (11,8 %)
Malaise	6 (2,7 %)	3 (1,8 %)	5 (6,6 %)
Cachexie	4 (1,8 %)	1 (0,6 %)	3 (3,9 %)
Gingivite	3 (1,4 %)	3 (1,8 %)	0 (0,0 %)
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 %)
<i>Agents néphrotoxiques</i>			
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 %)
<i>Agents n'ayant aucune incidence sur la fonction rénale</i>			
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 %)

¹ 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 IV-1 et IV-2).

Tableau IV-1 — Liste des agents chimiothérapeutiques en fonction de leur incidence sur la fonction rénale*

Néphrotoxiques	
Terme privilégié	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) ¹	(épirubicine + vincristine + cyclophamide + MTX + 5-FU)
Interleukine-2	
MVAC	

¹ SAP : Sans autre précision.

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

Tableau IV-2 — Liste des agents chimiothérapeutiques en fonction de leur incidence sur la fonction rénale*

Excrétés par voie rénale	
Terme privilégié	Terme privilégié
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 tropisétron
Chlorhydrate de dexrazoxane	Vinblastine
Docetaxel	Sulfate de vinblastine
Doxorubicine	Vincristine
Chlorhydrate de doxorubicine	Sulfate de vincristine
Épirubicine	Vindésine
Chlorhydrate d'épirubicine	Vinorelbine
Étoposide	Bitartrate de vinorelbine
Exémestane	Ditartrate de vinorelbine
	Pirarubicine

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

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

Dans le cadre d'une étude clinique contrôlée par placebo menée chez des patientes atteintes d'un cancer du sein et présentant des métastases osseuses, 227 patientes ont fait l'objet d'une évaluation portant sur l'innocuité (114 ont reçu de l'acide zolédronique et 113, un placebo) (voir **ESSAIS CLINIQUES**). Le tableau V ci-dessous illustre les effets indésirables qui sont survenus plus fréquemment dans le groupe sous acide zolédronique 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 V — Effets indésirables signalés le plus fréquemment (fréquence > 10 %) et s'étant manifestés plus souvent dans le groupe sous acide zolédronique que dans le groupe sous placebo

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

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

Effets indésirables du médicament signalés durant la période de pharmacovigilance

Les cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés chez des patients traités par l'acide zolédronique. Cependant, une vaste étude rétrospective du nombre de cas et des facteurs de risque d'ostéonécrose de la mâchoire chez des patients cancéreux ayant reçu des bisphosphonates par voie intraveineuse (Hoff A et collab., 2008) signale avoir observé une fréquence 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 ont été associés à des interventions dentaires effractives (telles que l'extraction d'une dent, une chirurgie dentaire ou un traumatisme local, y compris des lésions dues à un mauvais ajustement des prothèses dentaires) ou encore à une maladie parodontale. De nombreux patients atteints d'ostéonécrose de la mâchoire présentaient également des signes d'infection locale, comme une ostéomyélite (voir **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 (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur, Ostéonécrose, Ostéonécrose d'autres parties du corps**).

Des cas de réaction/choc anaphylactique, de fibrillation auriculaire, d'hypotension entraînant une syncope ou un collapsus circulatoire (principalement chez des patients qui présentaient des facteurs de risque sous-jacents), de somnolence, d'uvéïte, d'épisclérite, de sclérite et d'inflammation de l'orbite, de réactions d'hypersensibilité comme des cas de réaction allergique grave, de bronchospasme, de pneumopathie interstitielle et d'urticaire, de douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires graves, voire parfois débilatantes, 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, et une récurrence à la reprise du traitement.

Durant la pharmacovigilance, des cas d'arthrite et de gonflement articulaire, symptômes probablement liés à une réaction de phase aiguë, ont été signalés avec l'administration d'acide zolédronique.

On a signalé des cas d'hypocalcémie chez des patients traités par l'acide zolédronique 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 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale).

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.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'acide zolédronique ne subit pas de métabolisme général et n'a pas d'incidence *in vitro* sur les enzymes du cytochrome P₄₅₀ 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 (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 lorsque l'acide zolédronique est pris en concomitance avec d'autres médicaments susceptibles d'avoir des effets néphrotoxiques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Interactions médicamenteuses**).

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

Une interaction entre l'acide zolédronique et des agents antiangiogénèse utilisés en concomitance a été établie dans certains cas d'ostéonécrose de la mâchoire. Certaines analyses rétrospectives ont révélé que le risque d'ostéonécrose de la mâchoire augmente chez les patients traités par des bisphosphonates en concomitance avec des agents antiangiogénèse.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

On doit vérifier la fonction rénale de tous les patients avant l'administration de chaque dose d'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION. En présence d'insuffisance rénale légère ou modérée, il convient de réduire la dose (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement posologique**). L'emploi d'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, l'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. L'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION est contre-indiqué chez les patients dont l'hypocalcémie est non corrigée au moment de la perfusion (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Les patients doivent être bien hydratés avant et après l'administration d'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION.

Insuffisance rénale

L'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION est excrété exclusivement par les reins, aussi le risque d'effets indésirables peut être plus élevé chez les patients dont la fonction rénale est altérée.

L'acide zolédronique n'a pas été testé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (définie au cours des essais cliniques par une créatinine sérique > 400 µmol/L ou > 4,5 mg/dL chez les patients atteints d'hypercalcémie d'origine tumorale et une créatinine sérique > 265 µmol/L ou 3,0 mg/dL chez les patients porteurs de métastases osseuses associées à des 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

Étant donné qu'on ne dispose que de données cliniques limitées concernant les insuffisants hépatiques, on ne peut pas formuler de recommandations posologiques pour cette population de patients.

Dose recommandée et ajustement posologique

Hypercalcémie d'origine tumorale

La dose d'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION 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 standard.

Concentration de calcium sérique corrigée en fonction de l'albumine (C_{ac} , mmol/L) = $C_{at} + 0,02$ (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, en rétablissant et en maintenant un équilibre liqudien et un débit urinaire suffisants.

Les patients qui présentent initialement une réponse complète ou partielle à l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION peuvent recevoir une dose additionnelle de 4 mg si la calcémie ne revient pas à la normale ou ne demeure pas normale après le traitement initial, mais aucune étude prospective n'a évalué l'efficacité et l'innocuité d'un second traitement par l'acide zolédronique à 4 mg chez les patients atteints d'hypercalcémie d'origine tumorale. On recommande d'attendre au moins une semaine avant de répéter le traitement pour permettre une réponse complète à la dose initiale. De plus, **seuls** les patients pouvant tolérer le protocole courant de réhydratation (qui consiste à administrer de 3 à 5 L de liquide par jour en concomitance avec 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 **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 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 Cl_{Cr} 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 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 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 docetaxel, 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 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 en présence d'insuffisance rénale légère ou modérée (Cl_{Cr} 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 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 Cl_{Cr} 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[†].

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

Clairance de la créatinine au départ (mL/min)	ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION Dose 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 ($Cl_{Cr} = 75$ mL/min).

Durant le traitement, la créatininémie doit être mesurée avant chaque dose d'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION 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 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 pour INJECTION 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 pour INJECTION. 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

Dilution

Mode de préparation

ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION *sous forme de concentré*

Les fioles de concentré d'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION 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.

Doses réduites pour les patients dont la Cl_{Cr} initiale est ≤ 60 mL/min : Sur les 5 mL, prélever le volume approprié de concentré d'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION 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'une durée d'au moins 15 minutes.

Incompatibilité

L'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION ne doit pas être mélangé à des solutions injectables contenant du calcium ou d'autres cations bivalents, comme le lactate de Ringer, ni être mis en contact avec elles et il doit être administré par perfusion unique 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 des solutions diluées d'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION

Après sa dilution dans des conditions aseptiques, il est préférable d'utiliser immédiatement le produit. Si elle n'est pas administrée immédiatement après la dilution, la solution doit être conservée à la température ambiante, à l'abri des rayons directs du soleil, ou à une température de 2 °C à 8 °C, afin d'en préserver l'intégrité microbiologique. Si elle est réfrigérée, la solution doit être ramenée à la température ambiante avant d'être administrée. L'intervalle de temps entre la dilution et la fin de la perfusion ne doit pas dépasser 24 heures, ce qui comprend la période pendant laquelle la solution est conservée à la température ambiante ou à une température de 2 °C à 8 °C. Jeter toute solution inutilisée 24 heures après sa préparation.

Pour l'administration parentérale de l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION, il est recommandé d'utiliser strictement la voie intraveineuse.

Remarque : Avant d'administrer un produit pour usage parentéral, il faut vérifier, dans la mesure où le contenant le permet, si la solution contient des particules en suspension ou si elle a changé de couleur.

Conserver le concentré d'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). **Il faut le garder à l'abri des rayons directs du soleil durant l'entreposage, la dilution ou l'administration au patient. Laisser la fiole dans sa boîte**

d'origine jusqu'au moment de l'emploi. La solution est stable quand elle est diluée et administrée au patient dans les conditions d'éclairage normales qu'on trouve généralement en milieu hospitalier ou clinique.

SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

L'expérience clinique relative au surdosage aigu d'acide zolédronique est limitée. Deux patients ont reçu par erreur 32 mg d'acide zolédronique 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 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 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.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La principale action pharmacologique de l'acide zolédronique 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. Le rapport *in vitro* entre l'inhibition de la résorption osseuse — effet souhaité de l'acide zolédronique — et les effets indésirables de cet agent sur la minéralisation de l'os est très élevé. *In vitro*, l'acide zolédronique inhibe l'activité ostéoclastique et induit l'apoptose des

ostéoclastes d'une part, tandis que, d'autre part, il diminue 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 cytotatique 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 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 à 4 mg et à 8 mg (respectivement 45 % et 56 %) que dans le groupe ayant reçu 90 mg de pamidronate (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 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^e au 28^e 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 ($ASC_{0-24\text{ h}}$) 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' $ASC_{0-24\text{ h}}$ des 2^e et 3^e cycles par rapport à l' $ASC_{0-24\text{ h}}$ du 1^{er} 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 que l'acide zolédronique possède une faible affinité pour les composantes cellulaires du sang humain (rapport moyen entre les concentrations sanguine et plasmatique de 0,59 pour des concentrations comprises entre 30 ng/mL et 5000 ng/mL), ainsi qu'une faible liaison aux protéines plasmatiques humaines (sa fraction libre variant de 60 % après l'administration d'une dose de 2 ng/mL à 77 % après celle d'une dose de 2000 ng/mL).

Biotransformation/métabolisme : L'acide zolédronique n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P₄₅₀ humain *in vitro*. 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 ¹⁴C 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 % (\pm ÉT) de la dose administrée. Seules des traces de médicament ont été retrouvées

dans l'urine après le 2^e jour. Le pourcentage cumulatif de médicament excrété dans l'urine durant la période allant de 0 à 24 heures était indépendant de la dose. La 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^e et le 28^e jour après l'administration. La $Cl_{Cr0-24\ h}$ moyenne de l'acide zolédronique est de $3,7 \pm 2,0$ L/h (\pm 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 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 (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' $ASC_{0-24\ h}$ et de 39 % pour la C_{max}) 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_{max}), 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 \pm écart-type)

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

Insuffisance hépatique : On ne possède pas de données pharmacocinétiques chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Toutefois, comme l'acide zolédronique 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 chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ($Cl_{Cr} < 30$ 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 ($Cl_{Cr} = 84 \pm 29$ mL/min [\pm 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 créatinine, la première se chiffrant en moyenne à 75 ± 33 % (\pm ÉT) de la seconde. La clairance de la créatinine est calculée à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault[†] (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

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

Par comparaison avec les valeurs observées chez les patients jouissant d'une fonction rénale normale ($Cl_{Cr} > 80$ mL/min), l'ASC plasmatique a accusé une augmentation de 26 % à 36 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (Cl_{Cr} de 50 à 80 mL/min), et de 27 % à 41 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (Cl_{Cr} 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 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 chez un patient donné à partir de la clairance de l'acide zolédronique observée dans cette population et de la clairance de la créatinine du patient en question selon la formule suivante : $CL \text{ (L/h)} = 6,5 \times (Cl_{Cr}/90)^{0,4}$. Cette formule peut servir à prévoir l'ASC de l'acide zolédronique 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, l'ASC_{0-24 h} moyenne observée chez les patients jouissant d'une fonction rénale normale s'élevait à 0,42 mg•h/L, et l'ASC_{0-∞} calculée chez un patient dont la Cl_{Cr} était de 75 mL/min s'est établie à 0,66 mg•h/L.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver le concentré d'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION à la température ambiante (15 °C – 30 °C). **Il faut le garder à l'abri des rayons directs du soleil durant l'entreposage, la dilution ou l'administration au patient. Laisser la fiole dans sa boîte d'origine jusqu'au moment de l'emploi. La solution est stable quand elle est diluée et administrée au patient dans les conditions d'éclairage normales qu'on trouve généralement en milieu hospitalier ou clinique.**

Après sa dilution dans des conditions aseptiques, il est préférable d'utiliser immédiatement l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION. Si elle n'est pas administrée immédiatement après la dilution,

la solution doit être conservée à la température ambiante, à l'abri des rayons directs du soleil, ou à une température de 2 °C à 8 °C, afin d'en préserver l'intégrité microbiologique. Si elle est réfrigérée, la solution doit être ramenée à la température ambiante avant d'être administrée. L'intervalle de temps entre la dilution et la fin de la perfusion ne doit pas dépasser 24 heures, ce qui comprend la période pendant laquelle la solution est conservée à la température ambiante ou à une température de 2 °C à 8 °C. Jeter toute solution inutilisée 24 heures après sa préparation. On ne doit utiliser la solution que si elle est claire, incolore et dépourvue de particules (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration**).

Ne pas utiliser la solution si elle est trouble, si elle contient des particules, si elle a changé de couleur ou si le contenant fuit.

L'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION doit être gardé hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux domestiques.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

L'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION est offert sous forme de concentré, en fioles de verre clair de type I de 5 mL USP (et/ou en fioles de plastique COP de 5 mL) et munies d'un bouchon en plastique scellé par un sceau d'aluminium.

Composition

Concentré d'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION :

Chaque fiole de 5 mL de concentré d'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION contient 4 mg d'acide zolédronique sous forme de concentré liquide stérile correspondant à 4,264 mg d'acide zolédronique monohydraté. *Ingrédients inactifs* : Chaque fiole renferme 220 mg de mannitol comme agent d'isotonicité, 24 mg de citrate de sodium dihydraté comme agent tampon ainsi que de l'eau pour injection.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

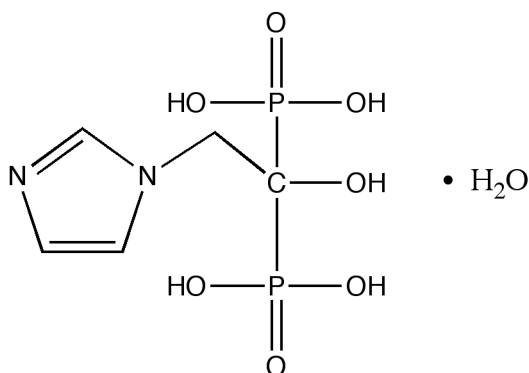
Dénomination courante : Acide zolédronique

Dénomination systématique : Acide [1-hydroxy-2-(1*H*-imidazol-1-yl)éthylidène] bisphosphonique

Formule moléculaire : $C_5H_{10}N_2O_7P_2 \cdot H_2O$

Masse moléculaire : 290,11 g/mol

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques

Description : Poudre cristalline blanche.

Solubilité : Modérément soluble dans l'hydroxyde de sodium 0,1 N, légèrement soluble dans l'eau et l'acide chlorhydrique 0,1 N et pratiquement 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 tumorale

Les effets d'une perfusion de 4 mg d'acide zolédronique sur une période de 5 minutes ont été comparés avec ceux d'une perfusion de 90 mg de pamidronate sur 2 heures dans deux essais multicentriques identiques à répartition aléatoire, à double insu et à double placebo, menés chez des patients atteints d'hypercalcémie d'origine tumorale. **Remarque : On a montré que l'administration d'acide zolédronique à raison de 4 mg sous forme de perfusion intraveineuse d'une durée de 5 minutes augmente le risque de néphrotoxicité (mis en évidence par une augmentation de la créatinine sérique), laquelle peut évoluer vers l'insuffisance rénale. Toutefois, on a montré aussi que la fréquence de néphrotoxicité et d'insuffisance rénale est plus faible lorsque ces 4 mg d'acide zolédronique sont administrés en une perfusion d'au moins 15 minutes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).** Dans ces essais, l'hypercalcémie d'origine tumorale a été 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 présenté une réponse complète, soit une diminution de la CC à $\leq 10,8$ mg/dL (2,70 mmol/L) dans les 10 jours suivant la perfusion. Le traitement a été considéré comme efficace dans les cas où la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour la proportion de patients ayant obtenu une réponse complète était > 70 %. Cette condition a été réalisée dans le groupe sous acide zolédronique à 4 mg de chaque essai, mais non dans le groupe sous pamidronate à 90 mg. Afin de comparer les effets de l'acide zolédronique avec ceux du pamidronate, on a réuni les deux essais multicentriques sur l'hypercalcémie d'origine tumorale afin d'en analyser les résultats, conformément à ce que l'on avait prévu initialement. Les résultats montrent que, sur le plan statistique, le traitement par l'acide zolédronique à 4 mg s'est révélé supérieur au traitement par le pamidronate à 90 mg en ce qui a trait à la proportion de patients ayant obtenu une réponse complète les jours 7 et 10. En outre, la CC s'est normalisé plus rapidement dans le groupe de traitement par l'acide zolédronique à 4 mg (au jour 7).

Les taux de réponse observés figurent dans le tableau VI.

Tableau VI — Proportion de patients ayant obtenu une réponse complète – Études groupées sur l'hypercalcémie d'origine tumorale

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

Valeurs de p par rapport au pamidronate à 90 mg, selon le test de Cochran, Mantel-Haenzel ajusté en fonction de la CC initiale.

D'autres paramètres, d'efficacité secondaire ceux-là, ont été évalués, à savoir le temps écoulé avant la survenue d'une rechute et la durée de la réponse complète. Le temps écoulé avant la rechute a été défini comme étant le nombre de jours écoulés entre la perfusion du médicament et

l'obtention de la dernière CC $\leq 11,6$ mg/dL (2,90 mmol/L). En l'absence de réponse complète, on a considéré que ce laps de temps s'établissait à 0 jour. La durée de la réponse complète a été définie comme le nombre de jours écoulés entre l'obtention de la réponse complète et l'obtention de la dernière CC $\leq 10,8$ mg/dL (2,70 mmol/L). Les résultats indiquent que le temps de rechute a été statistiquement plus long dans le groupe traité par l'acide zolédronique à 4 mg que dans le groupe sous pamidronate.

Tableau VII — Paramètres d'efficacité secondaires – Études groupées sur l'hypercalcémie d'origine tumorale

	Acide zolédronique à 4 mg			Pamidronate à 90 mg	
	N	Médiane (jours)	p	N	Médiane (jours)
Temps de rechute	86	30	0	99	17
Durée de la réponse complète	76	32	s.o.	69	18

Valeurs de p par rapport au pamidronate à 90 mg, selon le modèle de régression de Cox, ajusté en fonction de la CC initiale.

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

Métastases osseuses de tumeurs solides et lésions ostéolytiques du myélome multiple

Trois essais contrôlés avec répartition aléatoire portant sur l'emploi de l'acide zolédronique ont été effectués chez des patients présentant des métastases osseuses découlant de tumeurs solides et des lésions ostéolytiques associées au myélome multiple. La durée de traitement prévue 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 essai a fait l'objet d'une prolongation en vue de déterminer principalement l'innocuité d'une exposition à long terme à l'acide zolédronique. Ainsi, les patients ayant terminé avec succès la phase principale de l'étude ont eu 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) ou de 21 mois (cancer du poumon et autres tumeurs solides). Dans le cas de l'étude sur le cancer du sein et le myélome multiple, ainsi que de l'étude sur le cancer du poumon et d'autres tumeurs solides, seules les données obtenues lors de la phase principale ont été utilisées pour l'évaluation de l'efficacité, car un pourcentage élevé de patients de ces groupes ont choisi de ne pas prendre part à la phase de prolongation.

Les études ont été modifiées à deux reprises en raison de toxicité rénale. La durée de perfusion de l'acide zolédronique a ainsi été portée de 5 à 15 minutes. Une fois la durée de perfusion prolongée 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 à 8 mg sont passés à la dose de 4 mg. Les patients qui avaient reçu la dose de 8 mg dès après la répartition aléatoire ont été exclus de ces analyses.

Les 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 de l'essai sur le cancer de la prostate seulement, la modification du traitement antinéoplasique en raison de douleurs accrues, ont été évaluées dans chacune des études. Les analyses prévues comprenaient 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 temps écoulé 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. L'analyse des manifestations multiples a été réalisée à l'aide du modèle d'Andersen-Gill afin d'évaluer l'effet global de l'acide zolédronique sur la survenue des complications squelettiques. Cette analyse tient compte de toutes les manifestations cliniquement pertinentes présentées par les participants à l'étude ainsi que du nombre total de manifestations et de l'intervalle avant la survenue de chaque manifestation, à partir du moment de la répartition aléatoire. Cependant, les hypothèses requises pour cette analyse sont exigeantes, et il est difficile d'évaluer si les données y satisfont. Dans le cas de l'analyse des manifestations multiples, les manifestations s'étant produites de façon rapprochée ont été comptées comme une seule manifestation. La radiothérapie osseuse et les fractures pathologiques ont été les complications squelettiques les plus fréquentes.

Métastases osseuses dues au cancer de la prostate

Les effets de l'acide zolédronique dans la prévention des complications squelettiques chez des patients atteints d'un cancer de la prostate accompagné de métastases osseuses ont été comparés avec ceux d'un placebo dans le cadre étude de phase III à double insu et répartition aléatoire. Au total, 422 patients (214 sous acide zolédronique à 4 mg et 208 sous placebo) atteints d'une maladie osseuse métastatique due au cancer de la prostate et présentant un taux d'antigène prostatique spécifique (APS) à la hausse malgré l'hormonothérapie ont été répartis aléatoirement dans deux groupes de traitements, l'un devant recevoir 4 mg d'acide zolédronique par perfusion de 15 minutes, l'autre un placebo, toutes les 3 semaines. Le paramètre d'efficacité principal était la proportion de patients ayant présenté une complication squelettique au bout de 15 mois. Comme l'illustre la figure 1, la proportion de patients ayant présenté au moins une complication squelettique (33 % avec l'acide zolédronique à 4 mg contre 44 % avec le placebo ; $p = 0,02$) montre une supériorité statistiquement significative de l'acide zolédronique sur le placebo.

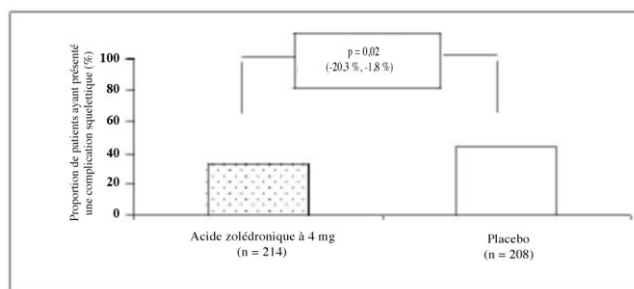


Figure 1. Proportion de patients ayant présenté une complication squelettique après 15 mois (cancer de la prostate).

L'acide zolédronique s'est révélé supérieur au placebo en ce qui concerne le temps écoulé avant l'apparition de la première complication squelettique à 15 mois (risque relatif de 0,67 ; IC₉₅ % : 0,49, 0,91 ; temps médian de 321 jours pour le placebo p/r à temps médian non atteint pour l'acide zolédronique à 4 mg). En ce qui a trait au temps écoulé avant la survenue d'une fracture, l'acide zolédronique s'est également révélé statistiquement supérieur au placebo (p = 0,01).

De plus, parmi les 146 patients (81 sous acide zolédronique et 65 sous placebo) ayant terminé la phase principale de l'essai, 132 (74 patients sous acide zolédronique et 58 sous placebo) ont consenti à prendre part à la phase de prolongation, et 85 (49 patients sous acide zolédronique et 36 sous placebo) l'ont terminée. Après 24 mois, la proportion de patients ayant présenté au moins une complication squelettique (parmi tous les patients ayant été répartis aléatoirement au départ) était significativement moins élevée dans le groupe ayant reçu l'acide zolédronique à 4 mg que dans le groupe ayant pris le placebo (38 % contre 49 % respectivement ; p = 0,03). La valeur du paramètre p n'a été ajustée ni dans l'une ni dans l'autre analyse. L'analyse des manifestations multiples a montré que, durant l'étude et par comparaison avec les patients sous placebo, le risque de complications squelettiques a accusé une réduction globale de 36 % (risque relatif de 0,64 ; IC₉₅ % : 0,485, 0,84 ; p = 0,002) chez les patients atteints d'un cancer de la prostate ayant reçu l'acide zolédronique à 4 mg. Les résultats obtenus pour les principaux paramètres d'efficacité secondaires sont présentés dans le tableau VIII.

Tableau VIII — Résultats obtenus pour les principaux paramètres d'efficacité secondaires (phase principale + phase de prolongation) – Patients atteints d'un cancer de la prostate – Ensemble des CS

	Phase principale		Phase principale + phase de prolongation	
	Acide zolédronique 4 mg	Placebo	Acide zolédronique 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208
Temps de survenue de la première CS				
Risque relatif (IC ₉₅ %) p/r au placebo	0,67 (0,49 ; 0,91)		0,68 (0,05, 0,91)	
Temps de survenue médian de la première CS* (jours)	Non atteint	321	488	321
p [†]	0,01		0,01	
Analyse des manifestations multiples				
Risque relatif (IC ₉₅ %) p/r au placebo	0,64 (0,47, 0,87)		0,64 (0,48, 0,84)	
p [†]	0,004		0,002	

* Laps de temps médian écoulé avant l'apparition de la première complication squelettique, sans égard aux cas de mortalité (ces derniers ayant été censurés).

† Valeurs de p p/r au placebo selon le modèle de régression de Cox, après stratification en fonction de la présence ou de l'absence de métastases à distance lors du diagnostic initial.

CS = Complication squelettique

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

Le deuxième essai de phase III, mené à double insu après répartition aléatoire, avait pour objectif de démontrer l'efficacité comparable de l'acide zolédronique à 4 mg et du pamidronate à 90 mg. Au total, 1116 patients (561 sous acide zolédronique à 4 mg et 555 sous pamidronate 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, soit de l'acide zolédronique à 4 mg sous forme de perfusion intraveineuse de 15 minutes, soit du pamidronate 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, proportion qui s'est établie à 44 % chez les patients sous acide zolédronique à 4 mg et à 46 % chez les patients sous pamidronate à 90 mg ($p = 0,46$) (Figure 2).

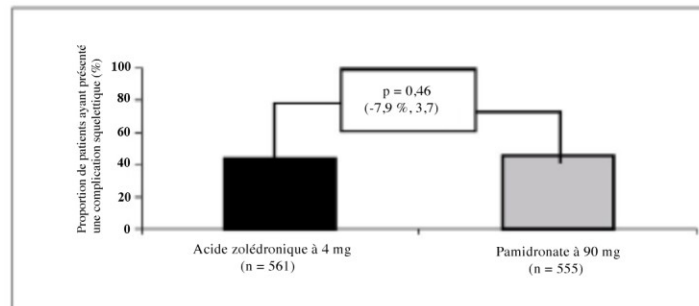


Figure 2. Proportion de patients ayant présenté une complication squelettique après 13 mois (cancer du sein et myélome multiple).

Une analyse de non-infériorité a montré que l'efficacité de l'acide zolédronique est comparable à celle du pamidronate eu égard à la proportion de patients ayant présenté une complication squelettique à 13 mois. En effet, aucune différence significative n'a été observée entre l'acide zolédronique et le pamidronate en ce qui concerne le temps écoulé avant l'apparition d'une première complication squelettique.

L'analyse des manifestations multiples a montré que, durant la phase principale de l'étude, le risque de complications squelettiques a accusé une réduction globale de 11,5 % (risque relatif de 0,88 ; IC₉₅ % : 0,75, 1,05 ; $p = 0,15$) chez les patients atteints d'un cancer du sein ou d'un myélome multiple ayant reçu l'acide zolédronique à 4 mg plutôt que le pamidronate à 90 mg. Les résultats obtenus pour les principaux paramètres d'efficacité secondaires sont présentés dans le tableau IX.

Tableau IX — Résultats obtenus pour les paramètres d'efficacité secondaires clés (phase principale) – Patients atteints d'un cancer du sein ou d'un myélome multiple – Ensemble des CS

	Acide zolédronique à 4 mg	Pamidronate à 90 mg
N	561	555
Temps de survenue de la première CS		
Risque relatif (IC _{95%}) p/r au pamidronate à 90 mg	0,91 (0,77 ; 1,09)	
Temps de survenue médian de la première CS* (jours)	373	363
p [†]	0,32	
Analyse des manifestations multiples		
Risque relatif (IC _{95%}) p/r au pamidronate à 90 mg	0,88 (0,75 ; 1,05)	
p [†]	0,15	
* Laps de temps médian écoulé avant l'apparition de la première complication squelettique, sans égard aux cas de mortalité (ces derniers ayant été censurés).		
† Valeurs de p p/r au au pamidronate à 90 mg selon le modèle de régression de Cox, après stratification en fonction du type de cancer.		
CS = Complication squelettique		

D'autre part, parmi les 690 patients (353 sous acide zolédronique et 337 sous pamidronate) ayant terminé la phase principale de l'essai, 417 (212 patients sous acide zolédronique et 205 sous pamidronate) ont consenti à prendre part à la phase de prolongation ; 111 autres patients ont poursuivi le traitement par le pamidronate, administré en mode ouvert, traitement standard à cette période. Au total, 246 patients (123 sous acide zolédronique et 123 sous pamidronate) ont terminé la phase de prolongation, pour laquelle seules les données sur l'innocuité ont été rapportées (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Métastases osseuses du cancer du sein : essai contrôlé par placebo mené chez des Japonaises

L'acide zolédronique a également fait l'objet d'un essai clinique de phase III mené à double insu, avec répartition aléatoire et témoins placebos chez 228 patientes présentant des métastases osseuses documentées, attribuables au cancer du sein. Cet essai visait à évaluer l'effet de l'acide zolédronique 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. Réparties à parts égales dans les deux groupes, les patientes ont reçu les unes de l'acide zolédronique à 4 mg, les autres un placebo, toutes les 4 semaines durant 1 an.

Le ratio des taux de complications squelettiques après 1 an était de 0,61, ce qui indique que le traitement par l'acide zolédronique a réduit le taux de complications squelettiques de 39 % comparativement au placebo (p = 0,027). La proportion de patientes ayant eu au moins une complication squelettique (à l'exception de l'hypercalcémie) s'est élevée à 29,8 % dans le groupe sous acide zolédronique, par rapport à 49,6 % dans le groupe sous placebo (p = 0,003). À la fin de l'étude, le temps de survenue de la première complication squelettique n'avait pas atteint la valeur médiane dans le groupe sous acide zolédronique, et il était significativement plus

long que celui observé avec le placebo ($p = 0,007$). Une analyse des manifestations multiples a montré que, par comparaison avec le placebo, l'acide zolédronique a réduit le risque de complications squelettiques de 41 % (risque relatif = 0,59, $p = 0,019$).

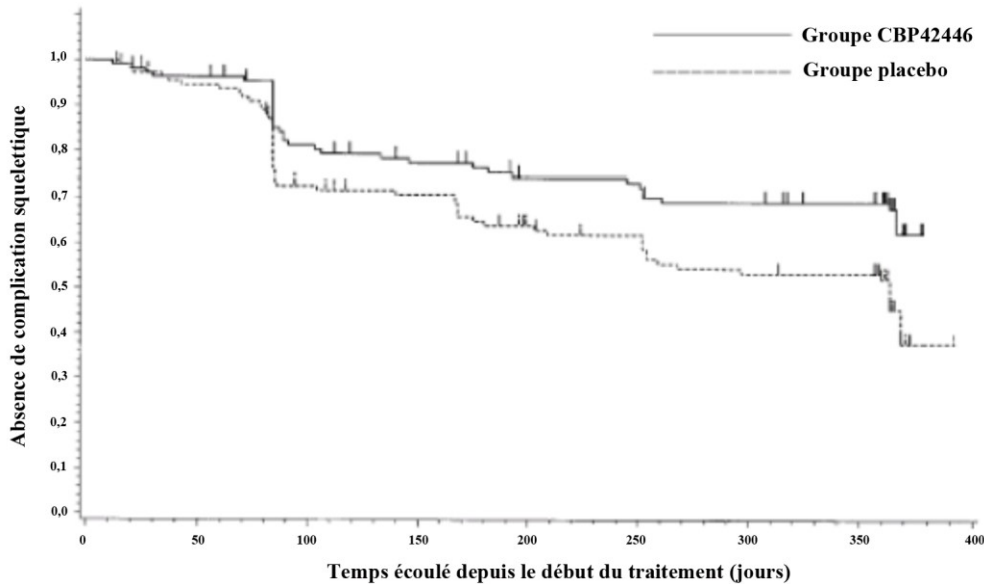


Figure 3. Temps écoulé avant la première complication squelettique (à l'exclusion de l'hypercalcémie d'origine tumorale).

Dans le groupe sous acide zolédronique, la réduction des scores de la douleur, par rapport aux valeurs initiales (mesurés à l'échelle BPI [Brief Pain Inventory]) s'est manifestée dès la 4^e semaine et a été observée lors de chaque mesure subséquente durant l'étude, alors que dans le groupe sous placebo, le score n'a pas changé ou a augmenté par rapport aux valeurs initiales (Figure 4). L'acide zolédronique a inhibé davantage l'aggravation du score d'analgésie que le placebo. En outre, au moment de la dernière observation, 71,8 % des patients traités par l'acide zolédronique présentaient une amélioration (ou une absence de variation) du score à l'échelle de performance de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), contre 63,1 % chez les patients du groupe sous placebo.

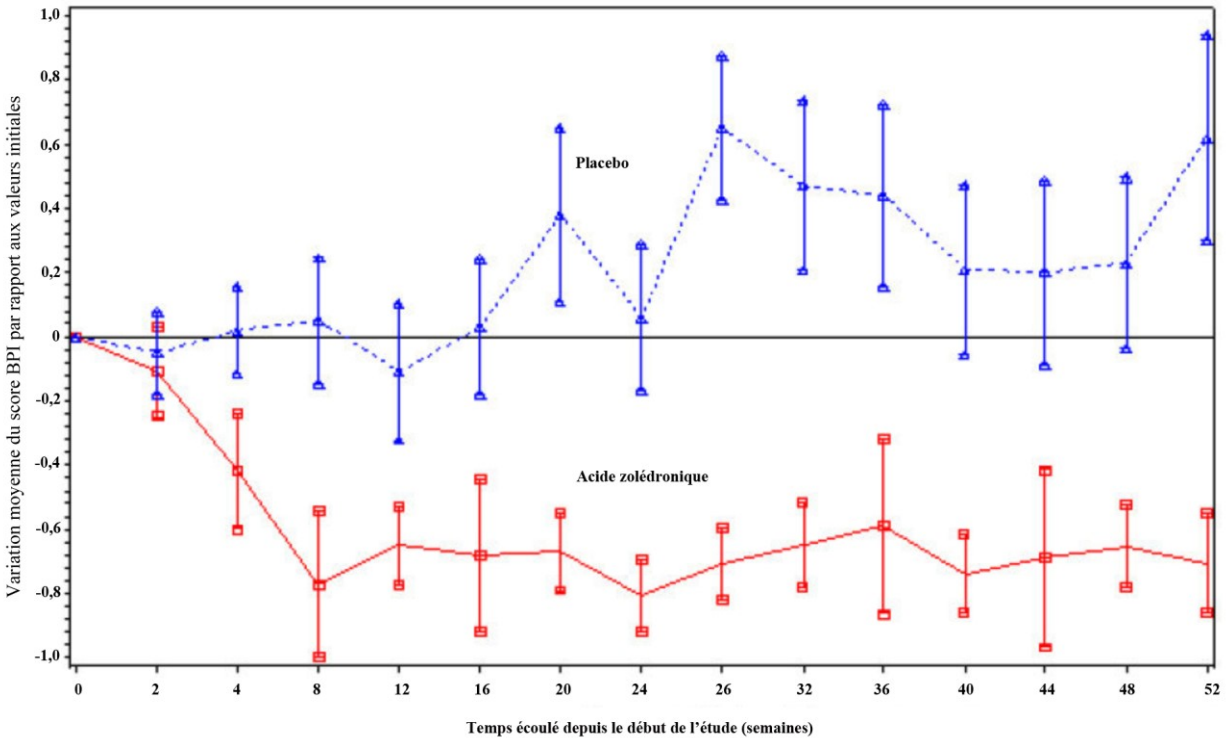


Figure 4. Variation moyenne, par rapport aux valeurs initiales, du score de la douleur BPI (Brief Pain Inventory) par groupe de traitement et en fonction du temps écoulé depuis le début de l'étude.

Métastases osseuses issues de tumeurs solides autres qu'un cancer du sein ou de la prostate

Un troisième essai de phase III, à double insu et répartition aléatoire, a été mené afin de comparer les effets de l'acide zolédronique avec ceux d'un placebo dans la prévention des complications squelettiques chez des patients porteurs de tumeurs solides autres qu'un cancer du sein ou de la prostate et accompagnées de métastases osseuses ostéolytiques ou mixtes. 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 à 4 mg : 134 étaient atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) et 123 étaient porteurs de tumeurs solides d'un autre type (TSAT). Au total, 250 patients ont reçu le placebo après répartition aléatoire : 130 étaient atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules et 120 étaient porteurs de tumeurs solides d'un autre type. Ces patients ont reçu soit de l'acide zolédronique, à raison de 4 mg administrés par perfusion intraveineuse, soit un placebo, toutes les 3 semaines. Le paramètre d'efficacité principal était la proportion de patients ayant présenté une complication squelettique à 9 mois. Or après 9 mois, la proportion de patients ayant présenté une complication squelettique était moins élevée dans le groupe sous acide zolédronique à 4 mg que dans le groupe sous placebo (respectivement 38 % contre 44 %, $p = 0,13$ [Figure 5]). La différence observée entre les deux traitements n'était pas statistiquement significative eu égard au paramètre d'efficacité principal, mais si l'on inclut les cas d'hypercalcémie d'origine tumorale dans les complications squelettiques, la proportion de patients ayant présenté une complication squelettique atteint le seuil de signification statistique, démontrant la supériorité de

l'acide zolédronique à 4mg sur le placebo (respectivement 38 % contre 47 %, $p = 0,04$).

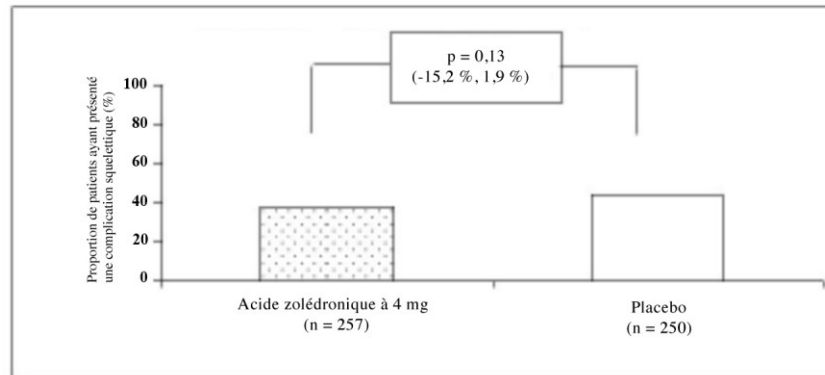


Figure 5. Proportion de patients ayant présenté une complication squelettique (à l'exclusion de l'hypercalcémie tumorale) au bout de 9 mois (CPNPC et TSAT).

La survie globale médiane des patients ayant pris part à l'étude a été de 6 mois. L'acide zolédronique a prolongé de plus de deux mois (67 jours) le temps de survenue médian d'une complication squelettique (laps de temps médian de 230 jours c. 163 jours, $p = 0,02$ [Tableau 10]).

L'analyse des manifestations multiples a montré que, durant la phase principale de l'étude, le risque de complications squelettiques a accusé une réduction globale de 27 % (risque relatif de 0,73 ; $IC_{95\%}$: 0,57, 0,95 ; $p = 0,02$) chez 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 à 4 mg plutôt que le placebo. Les résultats obtenus pour les principaux paramètres d'efficacité secondaires sont présentés dans le tableau X.

Tableau X — Résultats obtenus pour les principaux paramètres d'efficacité secondaires (phase principale)

**Patients atteints d'un CPNPC ou de TSAT
Ensemble des CS à l'exclusion de l'hypercalcémie tumorale**

	Acide zolédronique à 4 mg	Placebo
N	257	250
Temps de survenue de la première CS		
Risque relatif ($IC_{95\%}$) p/r au placebo	0,73 (0,55; 0,96)	
Temps de survenue médian de la CS* (jours)	230	163
p^\dagger	0,02	
Analyse des manifestations multiples		
Risque relatif ($IC_{95\%}$) p/r au placebo	0,73 (0,57, 0,95)	
p^\dagger	0,02	
* Laps de temps médian écoulé avant l'apparition de la première complication squelettique, sans égard aux cas de mortalité (ces derniers ayant été censurés).		
† Valeurs de p p/r au placebo selon le modèle de régression de Cox, après stratification en fonction du type de cancer.		

CPNPC = Cancer du poumon non à petites cellules TAST = Tumeurs solides d'un autre type CS = Complication squelettique

Parmi les 131 patients (68 sous acide zolédronique et 63 sous placebo) ayant terminé la phase principale de l'étude, 69 (34 patients sous acide zolédronique et 35 sous placebo) ont en outre accepté de prendre part à la phase de prolongation, et 16 d'entre eux (8 patients dans les deux groupes) l'ont terminée. Seules les données sur l'innocuité ont été rapportées dans le cadre de cette phase (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'acide zolédronique, qui un inhibiteur de la résorption osseuse ostéoclastique, appartient à une classe de bisphosphonates hautement puissants qui agissent spécifiquement sur l'os.

L'action sélective des bisphosphonates sur le tissu osseux repose sur leur affinité élevée pour l'os minéralisé, mais on ne comprend pas encore parfaitement bien le mécanisme moléculaire précis à l'origine de l'inhibition de l'activité ostéoclastique. Divers essais précliniques sur le métabolisme osseux ont révélé que l'acide zolédronique inhibe la résorption osseuse *in vitro* à des concentrations de 0,3 à 30 nM, et *in vivo* à des doses de 0,3 à 30 mcg/kg, cela sans entraîner d'effets nocifs sur la formation du tissu osseux, non plus que sur sa minéralisation.

En plus d'inhiber la résorption osseuse ostéoclastique, l'acide zolédronique exerce des effets antitumoraux directs sur des cultures cellulaires de myélome et de cancer du sein humains, inhibant la prolifération des cellules et déclenchant leur apoptose. Qui plus est, l'acide zolédronique inhibe également la prolifération des cellules endothéliales humaines *in vitro* et possède des propriétés anti-angiogéniques chez l'animal. De plus, on a observé que l'acide zolédronique réduit, *in vitro*, l'envahissement de la matrice extracellulaire par des cellules humaines de cancer du sein, ce qui laisse penser qu'il pourrait être doté de propriétés antimétastatiques.

Lors d'épreuves étendues sur l'innocuité du produit, aucun effet indésirable sur l'appareil cardiovasculaire ou sur le système nerveux central n'a été observé à des doses pharmacologiquement pertinentes 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 ₅₀ = 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 ₅₀ : 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'administration d'acide zolédronique par voie parentérale a eu des effets toxiques aigus modérés ou marqués chez la souris, le rat et le chien. La DL₅₀ approximative chez la souris (s.c.) a été de 10 à 50 mg/kg (mâles) et > 10 mg/kg (femelles), et chez le rat (i.v.), de 13 mg/kg (mâles). Des lésions des tubules rénaux liées au médicament ont été observées chez le rat après l'administration d'une dose de 6 mg/kg. Chez le chien, l'administration d'une seule injection intraveineuse a entraîné des signes cliniques, une hémorragie intestinale et un décès après 6 jours chez un mâle ayant reçu 10 mg/kg. L'autre mâle, qui avait reçu une dose de 2 mg/kg, a survécu sans présenter de signes cliniques pendant les 14 jours d'observation ayant suivi l'administration du médicament.

Toxicité subaiguë et toxicité chronique

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Observations
Voie intraveineuse				
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 microscopiques dans les reins et le foie 6 mg/kg : sacrifice en raison de signes cliniques graves ; observations microscopiques 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 (aux 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 ≥ 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	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

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Observations
(26/52 semaines+ 6 mois de récupération)				effet délétère, soit une amélioration de la qualité aux doses pharmacologiquement efficaces.
Voie sous-cutanée				
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 ≥ 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
Voie orale				
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 mois de	Rat	p.o.	62060	6 mg/kg : traitement bien toléré ≥ 20 mg/kg : signes cliniques, foie, rate, ganglions

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Observations
récupération				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 (pendant 9 jours); 30 (pendant 10 jours) ^a	1 → 30 mg/kg : signes cliniques, observations microscopiques dans les reins, l'œsophage et le foie, hyperostose non proliférante 10 mg/kg : aucune observation significative
1 mois	Chien	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^e jour d'administration : 30 mg/kg pendant 10 jours additionnels.

Études sur la toxicité pour la reproduction

Les effets indésirables potentiels de l'acide zolédronique sur la fécondité, le travail, l'accouchement et l'allaitement des parents et sur le développement, le comportement et la fécondité de la première génération filiale (F₁) ont été étudiés chez le rat, à des doses de 0,01, 0,03 et 0,1 mg/kg. Cependant, comme de nombreuses femelles des groupes traités sont décédées ou ont été sacrifiées moribondes au moment d'un accouchement difficile (dystocie), l'étude a été interrompue le 7^e jour de l'allaitement.

Des études de tératologie ont été effectuées chez deux espèces, les animaux de chacune d'elles ayant reçu de l'acide zolédronique par voie sous-cutanée. Des signes de tératogénicité se manifestant par des malformations externes, viscérales et squelettiques ont été observés à des doses $\geq 0,2$ mg/kg chez le rat. On a aussi noté une hausse dose-dépendante des cas d'ossification déficiente aux doses $\geq 0,2$ mg/kg ainsi que des signes de toxicité maternelle (à des doses $\geq 0,2$ mg/kg) et de toxicité fœtale à la dose de 0,4 mg/kg. Chez le lapin, on a observé une diminution du nombre de portées comportant des fœtus viables, une augmentation du nombre de pertes après l'implantation ainsi que des résorptions totales à la dose de 0,1 mg/kg. Des décès ont été constatés 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 ^e 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 : \downarrow poids corporel de la mère, résorption totale (mort de l'embryon ou du fœtus) de la progéniture de 9 mères sur 10 ; la 10 ^e 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 : \downarrow poids corporel de la mère, \downarrow 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 de l'intervalle posologique (lapines gravides)	Lapin	s.c.	0,1, 0,2, 0,4	0,2, 0,4 mg/kg : interruption prématurée en raison de signes 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.
--	--	--	--	--

Pouvoir carcinogène

De l'acide zolédronique a été administré par voie orale (gavage) pendant au moins 104 semaines à des rats et à des souris, sans qu'aucun signe d'effet cancérigène ne soit décelé. Par contre, comme le produit peut entraîner une grave irritation locale, souvent après quelques doses seulement, voire une seule, il n'a pas été possible de l'administrer par voie parentérale à long terme. La biodisponibilité orale de l'acide zolédronique étant, comme celle des autres bisphosphonates, faible, on a fait jeûner les animaux afin de favoriser l'absorption du médicament. Néanmoins, les altérations osseuses médicamenteuses (hyperostose non proliférante) observées, typiques de celles que l'on constate après l'administration prolongée d'un bisphosphonate à un jeune animal dont le squelette est en formation, ont fait clairement état de l'exposition générale à l'acide zolédronique chez les deux espèces et dans tous les groupes posologiques. Une augmentation de la fréquence des adénomes/adénocarcinomes de la glande de Harder a été observée chez les mâles ayant reçu les doses de 0,1 et 1,0 mg/kg et chez les femelles ayant reçu des doses $\geq 0,3$ mg/kg, cependant, l'être humain ne possédant pas cet organe hautement spécialisé qu'est la glande de Harder ni d'organe analogue à celle-ci, cette hausse n'est pas considérée comme biologiquement pertinente, pas plus d'ailleurs qu'elle n'est considérée comme liée à l'acide zolédronique.

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

Pouvoir mutagène

Type d'étude	Observations
<i>In vitro</i> : Ames ^a , Ames ^b , Ames ^c Intervalle : ^a 5000 mcg/boîte de Petri (-S9/+S9), ^b 390 – 25 000 mcg/boîte de Petri, ^c 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 (<i>S. typhimurium</i>), avec ou sans activation métabolique. b Lot de référence. c Système bactérien (<i>S. typhimurium/E. coli</i>), avec ou sans activation métabolique.	

Aucun signe de pouvoir mutagène de l'acide zolédronique n'a été observé dans une série d'épreuves 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 ^{Pr}ZOMETA* en concentré, Novartis Pharma Canada Inc., Québec, Canada. Date de révision : 13 avril 2017. Numéro de contrôle de la présentation : 200447.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION
Concentré
0,8 mg/mL
Pour perfusion intraveineuse

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION 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. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire attentivement les renseignements qui suivent avant le début de votre traitement par l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

L'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION est utilisé pour :

1. réduire la quantité de calcium du sang, trop élevée en raison, par exemple, d'une tumeur. Les tumeurs peuvent 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 certaines complications osseuses, par exemple des fractures ou des douleurs osseuses causées par des métastases osseuses (tumeurs cancéreuses ayant envahi les os) attribuables à divers types de tumeurs, et qui commandent une chirurgie ou une radiothérapie.

Les effets de ce médicament :

L'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION est un médicament qui fait partie de la famille des bisphosphonates. Ces médicaments sont des agents qui se lient fortement à l'os et en ralentissent le renouvellement. De plus, l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION 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 devez pas recevoir d'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION si :

- vous êtes enceinte;
- vous allaitez;
- vous êtes allergique à l'acide zolédronique, à d'autres bisphosphonates (groupe de substances auquel appartient l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION) ou à l'un ou l'autre des ingrédients non médicinaux contenus dans cette préparation;
- vous présentez de l'hypocalcémie (faible taux de calcium dans le sang).

L'ingrédient médicinal est :

L'acide zolédronique.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Citrate de sodium dihydraté, eau pour injection et mannitol.

Les formes pharmaceutiques sont :

L'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION est offert sous forme de concentré en fioles. Chaque fiole de concentré d'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION contient 4 mg d'acide zolédronique. Chaque boîte contient 1 fiole.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

De graves effets indésirables ont été signalés par suite de l'administration d'acide zolédronique, notamment :

- **l'ostéonécrose de la mâchoire** (une maladie osseuse grave qui affecte la mâchoire);
- **la détérioration de la fonction rénale.** L'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION n'est pas recommandé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave;
- **l'hypocalcémie** (faible taux de calcium dans le sang).

Si vous prenez de l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION, vous ne devez pas recevoir en même temps un autre traitement contenant de l'acide zolédronique par voie intraveineuse (p. ex. de l'acide zolédronique à 0,05 mg/mL prêt à l'emploi) 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, votre médecin peut vous demander de passer un examen buccal (examen de la bouche et des dents), et même pendant le traitement. Cette mesure tient au fait que certains patients qui recevaient de l'acide zolédronique

ont eu des effets indésirables graves après avoir subi une intervention dentaire (telle que l'extraction d'une dent). Ceci touche aussi les patients présentant des lésions ouvertes non cicatrisées de la bouche, atteints d'infections dentaires ou d'une maladie parodontale (maladie affectant les tissus environnant la dent) sont également concernés, car ces affections peuvent augmenter le risque de problèmes touchant l'os de la mâchoire après une intervention dentaire (telle que l'extraction d'une dent) durant le traitement par l'acide zolédronique.

Il faut éviter de subir une intervention dentaire invasive pendant votre traitement par l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION. Il est important d'avoir une bonne hygiène buccale, de veiller aux soins dentaires de routine et de passer des examens dentaires régulièrement durant votre traitement par l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION. 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).

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION si :

- vous avez une maladie du rein, car des cas de détérioration de la fonction rénale, y compris d'insuffisance rénale (dont certains, très rares, se sont révélés mortels), ont été signalés durant l'emploi de l'acide zolédronique;
- vous souffrez d'asthme et vous êtes allergique à l'acide acétylsalicylique (AAS);
- vous souffrez ou avez déjà souffert de troubles cardiaques. Des cas de battements cardiaques irréguliers (fibrillation auriculaire) ont été observés chez des patients traités par l'acide zolédronique;
- vous souffrez de problèmes dentaires ou devez subir une intervention dentaire prochainement;
- vous 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 jusqu'à ce que toutes les plaies dans votre bouche soient cicatrisées.

Une fois le traitement par l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION en route

Il est important que votre médecin surveille l'évolution de votre état à intervalles réguliers, c'est pourquoi vous devrez peut-être subir des prises de sang répétées, surtout après le début du traitement par l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION.

Si cela est possible, vous devez éviter de subir une extraction ou une autre intervention dentaires (exception faite du nettoyage dentaire habituel) pendant que vous recevez l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION. Si vous devez subir une intervention dentaire (autre que le nettoyage dentaire habituel) durant votre traitement par l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION, parlez-en à votre médecin. Il est important que vous ayez une bonne hygiène dentaire en tout temps, c'est pourquoi il vous est recommandé de subir des examens dentaires périodiques.

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

Conduite automobile et utilisation de machines

L'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION 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 vous affecte à cet égard.

Emploi chez les enfants

L'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION ne doit pas être utilisé chez les enfants.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Mentionnez à votre médecin quels sont les médicaments que 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 également des aminosides (médicaments servant au traitement d'infections graves), de la calcitonine (médicament servant à abaisser un taux de calcium sanguin trop élevé et à traiter la maladie de Paget), des diurétiques de l'anse (médicaments servant à traiter l'hypertension artérielle ou l'œdème) ou d'autres médicaments qui diminuent le taux de calcium dans le sang, car l'administration concomitante 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.

Votre médecin doit aussi savoir si vous prenez des médicaments qui peuvent avoir des effets sur les reins, car la combinaison de ces agents avec l'acide zolédronique peut entraîner une détérioration de la fonction rénale. Les médicaments suivants sont

des exemples d'agents entrant dans cette catégorie : aminosides, acide acétylsalicylique (AAS), 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) (p. ex. énalapril, ramipril et fosinopril).

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

L'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION s'administre sous forme de perfusion intraveineuse d'une durée d'au moins 15 minutes. La dose habituelle est de 4 mg, mais 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 vous sera administré à raison d'une perfusion toutes les 3 ou 4 semaines. Si vous devez suivre un traitement antinéoplasique (traitement qui bloque la prolifération des cellules cancéreuses), l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION vous sera administré avant ou après ce traitement. Vous devrez également prendre tous les jours un supplément de calcium de 500 mg ainsi qu'une multivitamine contenant au moins 400 UI de vitamine D, les deux par voie orale. Toutefois, si vous avez des antécédents de taux de calcium sanguin trop élevé ou que votre taux de calcium sanguin augmente trop durant la prise de 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 qui devront vous être administrées et la fréquence à laquelle vous les recevrez.

Si l'on vous administre l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION pour traiter une hypercalcémie d'origine tumorale, vous ne recevrez normalement qu'une seule perfusion. Avant le début du traitement par l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION, la restauration et le maintien d'une régulation adéquate des liquides corporels et du débit urinaire peuvent aider à éliminer l'excès de calcium de vos reins.

Surdosage :

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.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION peut, outre ses bienfaits, entraîner des effets indésirables. Ces réactions sont habituellement légères et 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 ou musculaires. 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 fréquents sont des troubles gastro-intestinaux, tels que des nausées et des vomissements, une sensation de soif, ainsi que l'apparition d'ulcères dans la bouche et une perte d'appétit.

Des réactions cutanées (rougeurs et enflure) peuvent parfois se produire au point de perfusion. Des cas de basse tension artérielle ont parfois été signalés, dont de très rares ayant 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*.

Ont également été observés de très rares cas de douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires intenses et parfois invalidantes, de même que de très rares cas de somnolence, de battements cardiaques irréguliers (fibrillation auriculaire), de difficulté respiratoire accompagnée de respiration sifflante ou de toux, de maladie pulmonaire, de réaction allergique grave et d'éruptions cutanées prurigineuses (causant des démangeaisons).

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

Des résultats de tests sanguins indiquant une détérioration de la fonction rénale (augmentation du taux de créatinine), y compris

une insuffisance rénale grave, ont été signalés chez des patients ayant reçu de l'acide zolédronique. De telles manifestations se produisent également avec d'autres médicaments de la classe des bisphosphonates. Avant chaque dose d'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION, votre médecin vous fera passer des tests de sang, afin de surveiller l'état de votre fonction rénale. Si les résultats de ces tests révèlent une détérioration de votre fonction rénale, votre médecin suspendra votre traitement jusqu'à ce que celle-ci redevienne normale.

Il est possible que vos taux sanguins de calcium, de phosphate et/ou de magnésium deviennent trop faibles, mais votre médecin surveillera la situation et prendra les mesures qui s'imposent.

Certains bisphosphonates peuvent provoquer des troubles respiratoires chez les asthmatiques qui sont allergiques à l'acide acétylsalicylique (AAS), mais, dans les études menées à ce jour, ce problème n'a pas été signalé avec l'acide zolédronique.

Vous devez informer votre médecin de toute douleur ou rougeur oculaires, de photophobie (hypersensibilité à la lumière), de larmoiement excessif ou de baisse de la vue, car ces symptômes peuvent être le signe de graves complications oculaires ayant déjà été associées à l'acide zolédronique.

Certains patients ont signalé des problèmes aux os de la mâchoire durant un traitement anticancéreux comprenant de l'acide zolédronique. L'hygiène dentaire est un élément important du traitement global du cancer et peut diminuer de manière importante le risque d'apparition de ce type de problèmes. Les prothèses dentaires amovibles doivent être ajustées adéquatement et doivent être retirées le soir. Si vous souffrez de douleurs à la bouche, aux dents ou à la mâchoire, ou si vos gencives ou votre bouche tardent à guérir, consultez votre médecin. Toute plaie consécutive à l'extraction d'une dent ou infection dentaire chronique qui ne guérissent pas doivent être signalées au médecin et faire l'objet d'une évaluation. De plus, si cela est possible, évitez de subir une extraction ou une autre intervention dentaires (exception faite du nettoyage dentaire habituel) pendant que vous recevez l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION. Si vous devez subir une intervention dentaire (autre que le nettoyage dentaire habituel) durant votre traitement par l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION, parlez-en à votre médecin.

Certains patients ont signalé des problèmes touchant des os autres que ceux de la mâchoire durant leur traitement par l'acide zolédronique. 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. Consultez votre médecin si vous ressentez de la douleur, une faiblesse ou un inconfort dans la cuisse, la hanche ou l'aîne, car ces manifestations pourraient être des signes précurseurs d'une fracture de l'os de la cuisse.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Fréquent <ul style="list-style-type: none"> Détérioration de la fonction rénale (hausse du taux de créatinine) Douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires, raideur des articulations Conjonctivite 	√	√	√
Peu fréquent <ul style="list-style-type: none"> Insuffisance rénale (changement de la couleur de l'urine ou absence de production d'urine, épreuves de laboratoire indiquant une altération de la fonction rénale, douleur au bas du dos, fatigue, nausées, perte d'appétit) Troubles oculaires (rougeur et/ou douleur et inflammation aux yeux, larmoiement excessif, hypersensibilité la lumière ou baisse de la vue) Réaction allergique à l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION (enflure du visage, des yeux ou de la langue, difficulté à respirer, urticaire, éruption cutanée, baisse soudaine de la tension artérielle) Étourdissements 		√	√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament
<ul style="list-style-type: none"> Ostéonécrose de la mâchoire (engourdissement ou sensation de lourdeur de la mâchoire, piètra guérison des gencives, surtout après une intervention dentaire, déchaussement d'une dent, exposition de l'os dans la bouche, douleur à la bouche, aux dents ou à la mâchoire, plaies ou retard de la guérison des plaies dans la bouche ou écoulement [pus ou suintement], enflure, sécheresse de la bouche, enflure ou infection des gencives, ou mauvaise haleine) 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) 			√
			√
Fréquence inconnue¹		√	√
<ul style="list-style-type: none"> Troubles respiratoires accompagnés de respiration sifflante ou de toux Battements cardiaques irréguliers (fibrillation auriculaire) Somnolence Réaction allergique grave 	√		√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament
<ul style="list-style-type: none"> Éruptions cutanées avec démangeaisons Douleur, faiblesse ou inconfort dans la cuisse/fracture inhabituelle de l'os de la cuisse Crampes ou contractions musculaires, peau sèche, sensation de brûlure ou battements cardiaques irréguliers Trouble de la fonction rénale caractérisé par une fuite d'acides aminés, de phosphate et de glucose dans les urines (syndrome de Fanconi acquis) 		√	√
		√	
			√

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

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti après avoir reçu l'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Fioles (concentré)

- Conservez les fioles d'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Gardez le concentré à l'abri des rayons directs du soleil durant l'entreposage, la dilution ou durant l'administration au patient. Laissez la fiole dans sa boîte d'origine jusqu'au moment de l'emploi. La solution est stable quand elle est diluée et administrée au patient dans les conditions d'éclairage normales qu'on trouve généralement en milieu hospitalier ou clinique.

Solutions diluées

- Après sa dilution dans des conditions aseptiques, la solution d'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION doit être administrée immédiatement. Si elle n'est pas administrée immédiatement après la dilution, la solution doit être conservée à la température ambiante, à l'abri des rayons directs du soleil, ou à une température de 2 °C à 8 °C, afin

d'en préserver l'intégrité microbiologique.

- Avant de l'administrer, il faut laisser la solution réfrigérée atteindre la température ambiante.
- L'intervalle entre le moment de la dilution du produit et la fin de l'administration de la solution ne doit pas dépasser 24 heures, en incluant le temps de conservation à la température ambiante ou à une température de 2 °C à 8 °C. Jetez toute solution inutilisée 24 heures après sa dilution.
- On ne doit utiliser la solution que si elle est claire, incolore et dépourvue de particules.

L'ACIDE ZOLÉDRONIQUE pour INJECTION doit être gardé hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux de compagnie.

Déclaration des effets secondaires

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

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :

Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3

Courriel : druginfo@tevacanada.com

Télécopieur : 1-416-335-4472

Le présent dépliant a été rédigé par :

Teva Canada Limitée

30 Novopharm Court

Toronto (Ontario)

M1B 2K9

Canada

www.tevacanada.com

Dernière révision : 22 février 2022