

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zometa 4 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de 5 ml de solution à diluer contient 4 mg d'acide zolédronique correspondant à 4,264 mg d'acide zolédronique monohydraté.

Un ml de solution à diluer contient 0,8 mg d'acide zolédronique (monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion

Solution transparente et incolore

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, compression médullaire, irradiation ou chirurgie osseuse, hypercalcémie induite par des tumeurs) chez des patients adultes atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse.
- Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs (TIH) chez des patients adultes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Zometa doit être uniquement prescrit et administré aux patients par des professionnels de santé qui ont l'expérience de l'administration des bisphosphonates par voie intraveineuse. Les patients traités par Zometa doivent recevoir la notice et la carte patient.

Posologie

Prévention des complications osseuses chez des patients atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse

Adulte et personnes âgées :

La dose recommandée dans la prévention des complications osseuses chez des patients atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse est de 4 mg d'acide zolédronique toutes les 3 à 4 semaines.

Les patients devront aussi recevoir, par voie orale, un apport de 500mg de calcium et de 400 UI de vitamine D par jour.

La décision de traiter les patients ayant des métastases osseuses afin de prévenir les complications osseuses devra être prise en tenant compte du fait que le délai d'action du traitement est de 2 à 3 mois.

Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs

Adulte et personnes âgées :

La dose recommandée dans l'hypercalcémie (calcémie corrigée en fonction de l'albumine $\geq 12,0$ mg/dl ou 3,0 mmol/l) est une dose unique de 4 mg d'acide zolédronique.

Insuffisance rénale

TIH :

Le traitement par Zometa des patients ayant une hypercalcémie induite par des tumeurs et présentant également une atteinte rénale sévère devront être envisagée uniquement après l'évaluation des risques et des bénéfices de ce traitement. Dans les études cliniques, les patients ayant une créatininémie > 400 µmol/l ou > 4,5 mg/dl ont été exclus. Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une hypercalcémie induite par des tumeurs avec une créatininémie < 400 µmol/l ou < 4,5 mg/dl (voir rubrique 4.4).

Prévention des complications osseuses chez des patients atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse :

A l'initiation du traitement par Zometa des patients avec un myélome multiple ou avec atteintes osseuses métastatiques secondaires à des tumeurs solides, la créatininémie et la clairance à la créatinine (CLcr) devront être évaluées. CLcr est calculée selon la formule de Cockcroft-Gault à partir de la créatininémie. Zometa n'est pas recommandé chez des patients présentant une atteinte rénale sévère avant l'initiation du traitement, atteinte rénale qui est définie par une CLcr < 30 ml/min pour cette population. Dans les études cliniques menées avec Zometa, les patients ayant une créatininémie > 265 µmol/l ou 3,0 mg/dl étaient exclus.

Chez les patients avec des métastases osseuses présentant une atteinte rénale légère à modérée avant l'initiation du traitement, atteinte rénale qui est définie par une CLcr de 30 à 60 ml/min, la dose recommandée de Zometa est la suivante (voir rubrique 4.4).

Clairance à la créatinine initiale (ml/min)	Dose recommandée de Zometa*
> 60	4,0 mg d'acide zolédronique
50–60	3,5 mg* d'acide zolédronique
40–49	3,3 mg* d'acide zolédronique
30–39	3,0 mg* d'acide zolédronique

* Les doses ont été calculées en vue d'atteindre une valeur de l'ASC de 0,66 (mg•h/l) (pour une CLcr = 75 ml/min). L'objectif étant que chez les patients avec atteinte rénale, les doses réduites de Zometa permettent d'obtenir la même ASC que celle observée chez des patients avec une clairance à la créatinine de 75 ml/min.

Après l'initiation du traitement, la créatininémie devra être mesurée avant chaque administration de Zometa et le traitement devra être suspendu si la fonction rénale s'est détériorée. Dans les études cliniques l'altération de la fonction rénale était définie comme suit :

- Une augmentation de 0,5 mg/dl ou 44 µmol/l chez les patients qui avaient une valeur de la créatinine de base normale (< 1,4 mg/dl ou < 124 µmol/l).
- Une augmentation de 1,0 mg/dl ou 88 µmol/l chez les patients qui avaient une valeur de la créatinine de base anormale (> 1,4 mg/dl ou > 124 µmol/l).

Dans les études cliniques, le traitement par Zometa était repris uniquement lorsque la valeur de la créatininémie était revenue à la valeur de base ± 10 %. (voir rubrique 4.4). Le traitement par Zometa devra être repris à la même dose que celle administrée avant l'interruption du traitement.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'acide zolédronique chez les enfants âgés de 1 an à 17 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Zometa 4 mg solution à diluer pour perfusion, ensuite dilué dans 100 ml (voir rubrique 6.6), doit être administré en une seule perfusion intraveineuse d'une durée d'au moins 15 minutes.

Chez les patients présentant une atteinte rénale légère à modérée, des doses réduites de Zometa sont recommandées (voir rubrique « Posologie » ci-dessus et rubrique 4.4).

Instructions pour préparer les doses réduites de Zometa

Prélever un volume approprié de la solution concentrée comme suit :

- 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

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6. La quantité prélevée de la solution concentrée doit ensuite être diluée dans 100 ml de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % m/v ou de solution de glucose à 5 % m/v. La dose doit être administrée en perfusion intraveineuse d'une durée d'au moins 15 minutes.

Zometa solution à diluer pour perfusion ne doit pas être mélangée avec des solutions contenant du calcium ou avec d'autres solutions pour perfusion contenant des cations divalents telle que la solution de Ringer lactate et doit être administrée de manière dissociée des autres perfusions via une ligne séparée.

Les patients doivent être correctement hydratés avant et après l'administration de Zometa.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à d'autres bisphosphonates ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Allaitement (voir rubrique 4.6)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Général

Les patients devront être évalués avant l'administration de Zometa pour s'assurer qu'ils sont correctement hydratés.

L'hyperhydratation doit être évitée chez les patients présentant un risque d'insuffisance cardiaque.

Les paramètres métaboliques standards associés à l'hypercalcémie, tels que la calcémie, la phosphatémie et la magnésémie, doivent être surveillés avec attention après initiation du traitement par Zometa. En cas d'hypocalcémie, d'hypophosphatémie ou d'hypomagnésémie, un traitement de supplémentation de courte durée peut être nécessaire. Les patients ayant une hypercalcémie non traitée présentent généralement une atteinte de la fonction rénale ; il est donc recommandé de surveiller avec précaution la fonction rénale.

La substance active contenue dans Zometa est identique à celle d'Aclasta (acide zolédronique). Les patients traités par Zometa ne doivent pas être traités par Aclasta ni aucun autre bisphosphonate de manière concomitante, étant donné que les effets de ces associations ne sont pas connus.

Insuffisance rénale

Les patients ayant une TIH et présentant une altération de la fonction rénale devront être évalués de façon appropriée pour apprécier le rapport bénéfice/risque du traitement avec Zometa.

La décision de traiter les patients ayant des métastases osseuses afin de prévenir les complications osseuses devra être prise en tenant compte du fait que l'effet du traitement commence à s'observer au bout de 2 à 3 mois.

Zometa a été associé à des cas de dysfonctionnements rénaux. Les facteurs qui peuvent augmenter le risque d'une altération de la fonction rénale comprennent la déshydratation, l'insuffisance rénale préexistante, les cycles multiples de Zometa et d'autres bisphosphonates, aussi bien que d'autres médicaments néphrotoxiques. Bien que le risque soit réduit en administrant sur 15 minutes la dose de 4 mg d'acide zolédronique, une altération de la fonction rénale peut cependant se produire. Une altération rénale, une progression de l'insuffisance rénale et le cas de dialyse ont été rapportés chez des patients après une dose initiale ou une seule dose de 4 mg d'acide zolédronique. Des augmentations de la créatininémie peuvent aussi s'observer, quoique moins fréquemment, chez quelques patients qui reçoivent Zometa en administration chronique aux doses recommandées pour la prévention des complications osseuses.

Les patients devront avoir un dosage de leur créatininémie avant chaque administration de Zometa. En cas d'initiation de traitement chez des patients ayant des métastases osseuses et une atteinte rénale légère à modérée, des doses plus faibles d'acide zolédronique sont recommandées. En cas d'altération de la fonction rénale au cours du traitement, Zometa devra être interrompu. Zometa devra être repris uniquement lorsque la créatininémie est revenue à la valeur de base \pm 10 %. Le traitement par Zometa devra être repris à la même dose que celle administrée avant l'interruption du traitement.

En raison de l'effet potentiel de l'acide zolédronique sur la fonction rénale, du manque de données de tolérance clinique chez des patients ayant avant traitement une atteinte rénale sévère (définie dans les études cliniques, par une créatininémie \geq 400 μ mol/l ou \geq 4,5 mg/dl chez des patients ayant une TIH et par une créatininémie \geq 265 μ mol/l ou \geq 3,0 mg/dl chez des patients atteints de pathologie maligne avec atteinte osseuse) et compte tenu des données pharmacocinétiques encore limitées chez les patients ayant au départ une atteinte rénale sévère (clairance de la créatinine $<$ 30 ml/min), l'utilisation de Zometa n'est pas recommandée chez des patients ayant une atteinte rénale sévère.

Insuffisance hépatique

Les données cliniques disponibles sont limitées chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, aussi aucune recommandation spécifique ne peut être donnée pour cette population de patients.

Ostéonécrose

Ostéonécrose de la mâchoire

L'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) a été peu fréquemment rapportée dans les essais cliniques chez des patients recevant du Zometa. L'expérience après commercialisation et la littérature scientifique suggèrent une fréquence plus importante de signalements d'ONM en fonction du type de tumeur (cancer du sein avancé, myélome multiple). Une étude a montré que l'ONM était plus fréquente chez les patients atteints de myélome par rapport à d'autres cancers (voir rubrique 5.1).

Le début du traitement ou d'un nouveau cycle de traitement doit être retardé chez les patients atteints de lésions ouvertes, non cicatrisées, des tissus mous de la bouche, sauf en cas de situation d'urgence médicale. Un bilan bucco-dentaire accompagné de soins dentaires préventifs appropriés et d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque est recommandé avant le traitement par les bisphosphonates chez les patients présentant des facteurs de risque.

Les facteurs de risques suivants doivent être pris en compte lors de l'évaluation du risque individuel de développer une ONM :

- Puissance du bisphosphonate (risque plus élevé pour les composés de grande puissance), voie d'administration (risque plus élevé par voie parentérale), et dose cumulée du bisphosphonate.
- Cancer, situations de comorbidité (telles que : anémie, coagulopathies, infection), tabagisme.
- Traitements concomitants: chimiothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse (voir rubrique 4.5), radiothérapie de la tête et du cou, corticostéroïdes.
- Antécédents de troubles dentaires, mauvaise hygiène buccale, maladie parodontale, soins dentaires invasifs (telles que des extractions dentaires) et prothèses dentaires mal ajustées.

Tous les patients doivent être encouragés à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire, à faire

effectuer des contrôles dentaires réguliers et à signaler immédiatement tout symptôme buccal tels que la mobilité dentaire, des douleurs ou un gonflement, ou la non-cicatrisation des plaies ou un écoulement pendant le traitement par Zometa. Pendant la durée du traitement, les interventions dentaires invasives doivent être effectuées uniquement après un examen attentif et à distance des administrations d'acide zolédronique. Pour les patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire au cours d'un traitement par bisphosphonates, une chirurgie dentaire peut aggraver cette atteinte. Pour les patients nécessitant une intervention dentaire, il n'y a pas de donnée disponible suggérant que l'arrêt du traitement par bisphosphonates diminuerait le risque d'ostéonécrose de la mâchoire.

Une prise en charge des patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire doit être mise en place en étroite collaboration entre le médecin traitant et un dentiste ou chirurgien stomatologiste ayant l'expertise des ostéonécroses de la mâchoire. Une interruption temporaire du traitement par l'acide zolédronique doit être considérée jusqu'à résolution du problème et si possible jusqu'à l'atténuation des facteurs de risque qui y contribuent.

Ostéonécrose d'autres sites anatomiques

L'ostéonécrose du conduit auditif externe a été rapportée avec les bisphosphonates, surtout en association avec une thérapie à long terme. Les facteurs de risque éventuels d'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou les facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité d'ostéonécrose du conduit auditif externe doit être envisagée chez les patients recevant des bisphosphonates qui présentent des symptômes auditifs, notamment des infections chroniques de l'oreille.

De plus, des cas sporadiques d'ostéonécrose d'autres sites anatomiques ont été rapportés, y compris de la hanche et du fémur, principalement chez les adultes atteints de cancer traités par Zometa.

Douleurs musculosquelettiques

Après mise sur le marché, des douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires sévères ou occasionnellement invalidantes ont été rapportées chez des patients traités par Zometa. Toutefois de tels cas n'ont été rapportés que peu fréquemment. Le délai d'apparition des symptômes varie d'un jour à plusieurs mois après le début du traitement. Chez la majorité des patients ces symptômes ont régressé après l'arrêt du traitement. Une réapparition des symptômes a été observée chez certains patients après la reprise du traitement avec Zometa ou avec un autre bisphosphonate.

Fractures atypiques du fémur

Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patients traités au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur du dessous du petit trochanter jusqu'au dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certains patients présentent une douleur dans la cuisse ou l'aîne, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire. Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. L'arrêt du traitement par bisphosphonates chez les patients chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée, doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour le patient.

Durant le traitement par bisphosphonates, les patients doivent être informés que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne doit être rapportée et tous les patients présentant de tels symptômes devront être examinés pour rechercher une fracture fémorale atypique.

Hypocalcémie

Une hypocalcémie a été rapportée chez des patients traités par Zometa. Des arythmies cardiaques et

des effets indésirables neurologiques secondaires à des cas d'hypocalcémie sévère (incluant convulsions, hypoesthésie et tétanie) ont été rapportés. Des cas d'hypocalcémie sévère nécessitant une hospitalisation ont été rapportés. Dans certains cas, l'hypocalcémie peut engager le pronostic vital (voir rubrique 4.8). La prudence est conseillée lorsque Zometa est administré en même temps que des médicaments connus pour provoquer une hypocalcémie, car ceux-ci peuvent avoir un effet synergique conduisant à une hypocalcémie sévère (voir rubrique 4.5). La calcémie doit être mesurée et l'hypocalcémie doit être corrigée avant le début du traitement par Zometa. Les patients doivent recevoir une supplémentation en calcium et en vitamine D adaptée.

Zometa contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ». Cependant, si une solution saline (solution de chlorure de sodium à 0,9 % p/v) est utilisée pour la dilution de Zometa avant l'administration, la dose de sodium reçue sera plus élevée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Au cours des études cliniques, Zometa a été administré de façon concomitante avec des agents anticancéreux classiques, des diurétiques, des antibiotiques et des analgésiques couramment utilisés sans survenue d'interactions cliniquement significatives. *In vitro*, l'acide zolédronique ne présente pas de liaison notable aux protéines plasmatiques et n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P450 humaines (voir rubrique 5.2) mais aucune étude clinique d'interaction proprement dite n'a été menée.

La prudence est conseillée lorsque les bisphosphonates sont administrés avec des aminosides, la calcitonine ou des diurétiques de l'anse, puisque ces substances peuvent avoir un effet additif, entraînant un taux plus faible de la calcémie sur des périodes plus longues que celles requises (voir rubrique 4.4).

La prudence est requise lorsque Zometa est administré avec d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques. Il faut aussi prêter attention à la survenue possible d'une hypomagnésémie pendant le traitement.

Chez les patients atteints de myélome multiple, le risque d'altération de la fonction rénale peut être augmenté lorsque Zometa est utilisé en association avec la thalidomide.

La prudence est recommandée lorsque Zometa est administré avec des médicaments anti-angiogéniques puisqu'une augmentation de l'incidence des ONM a été observée chez des patients traités de façon concomitante par ces médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation de l'acide zolédronique chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction avec l'acide zolédronique (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Zometa ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer d'éviter une grossesse.

Allaitement

Il n'est pas établi si l'acide zolédronique est excrété dans le lait maternel. Zometa est contre-indiqué chez la femme qui allaite (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Les potentiels effets délétères de Zometa sur la fécondité des parents et de la génération F1 ont été évalués chez le rat. Il a été observé des effets pharmacologiques majorés considérés comme liés à l'inhibition du métabolisme du calcium osseux par le produit, résultant en une hypocalcémie péri-parturiente, un effet de classe des biphosphonates, une dystocie et un arrêt anticipé de l'étude. Ainsi il n'a pas été possible d'éliminer un effet de l'acide zolédronique sur la fertilité chez l'homme.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des effets indésirables tels que vertiges et somnolence, peuvent avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, par conséquent, la prudence est requise avec l'utilisation de Zometa et la conduite ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Il a généralement été rapporté une réaction de phase aiguë dans les trois jours suivants l'administration de Zometa avec des symptômes incluant douleur osseuse, fièvre, fatigue, arthralgies, myalgies, frissons et arthrite avec gonflement articulaire consécutif ; ces symptômes se résolvent habituellement en quelques jours (voir la description des effets indésirables sélectionnés).

Les risques importants identifiés avec Zometa dans les indications approuvées sont les suivants : Atteinte de la fonction rénale, ostéonécrose de la mâchoire, réaction de phase aiguë, hypocalcémie, fibrillation auriculaire, anaphylaxie, pneumopathie interstitielle. La fréquence de chacun de ces risques identifiés est présentée dans le Tableau 1.

Tableau des effets indésirables

Les réactions indésirables suivantes, énumérées dans le Tableau 1, ont été collectées à partir des études cliniques et des signalements d'effets indésirables après commercialisation, principalement après l'administration chronique du traitement par l'acide zolédronique 4 mg:

Tableau 1

Les réactions indésirables sont classées par ordre de fréquence décroissante en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Fréquent	Anémie
Peu fréquent	Thrombopénie, leucopénie
Rare	Pancytopénie
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Peu fréquent	Réaction d'hypersensibilité
Rare	Œdème de Quincke (angio-neurotique)
<i>Affections psychiatriques</i>	
Peu fréquent	Anxiété, troubles du sommeil
Rare	Confusion

<i>Affections du système nerveux</i>	
Fréquent	Céphalée
Peu fréquent	Etourdissements, paresthésie, dysgueusie, hypoesthésie, hyperesthésie, tremblements, somnolence
Très rare	Convulsions, hypoesthésie et tétanie (secondairement à l'hypocalcémie)
<i>Affections oculaires</i>	
Fréquent	Conjonctivite
Peu fréquent	Vision trouble, sclérite et inflammation orbitale
Rare	Uvéite
Très rare	Episclérite
<i>Affections cardiaques</i>	
Peu fréquent	Hypertension, hypotension, fibrillation auriculaire, hypotension pouvant conduire à une syncope ou un collapsus circulatoire
Rare	Bradycardie, arythmie cardiaque (secondairement à l'hypocalcémie)
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	
Peu fréquent	Dyspnée, toux, bronchoconstriction
Rare	Pneumopathie interstitielle
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Fréquent	Nausées, vomissements, diminution de l'appétit
Peu fréquent	Diarrhée, constipation, douleurs abdominales, dyspepsie, stomatite, bouche sèche
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Peu fréquent	Prurit, éruptions cutanées (y compris éruptions érythémateuses et maculaires), transpiration accrue
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	
Fréquent	Douleurs osseuses, myalgie, arthralgie, douleur généralisée
Peu fréquent	Spasmes musculaires, ostéonécroses de la mâchoire
Très rare	Ostéonécrose du conduit auditif externe (effets indésirables de la classe des bisphosphonates) et d'autres sites anatomiques y compris le fémur et la hanche
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	
Fréquent	Atteintes rénales
Peu fréquent	Insuffisance rénale aiguë, hématurie, protéinurie
Rare	Syndrome de Fanconi acquis
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Fréquent	Fièvre, syndrome pseudo-grippal (y compris fatigue, frissons, malaise et bouffée vasomotrice)
Peu fréquent	Asthénie, œdème périphérique, réactions au site d'injection (y compris douleurs, irritation, tuméfaction, induration), douleur thoracique, prise de poids, choc anaphylactique, urticaire
Rare	Symptômes de la réaction de phase aiguë : arthrite et gonflement articulaire

<i>Investigations</i>	
Très fréquent	Hypophosphatémie
Fréquent	Augmentation de la créatinémie et de l'uricémie, hypocalcémie
Peu fréquent	Hypomagnésémie, hypokaliémie
Rare	Hyperkaliémie, hypernatrémie

Description des effets indésirables sélectionnés

Atteintes de la fonction rénale

Des altérations de la fonction rénale ont été signalées sous Zometa. Dans une analyse poolée des données de tolérance provenant des études d'enregistrement réalisées chez les patients ayant des tumeurs malignes d'origine osseuse à un stade avancé traités pour la prévention des événements musculo-squelettiques, la fréquence des cas d'insuffisance rénale suspectés d'être en rapport avec Zometa (effets indésirables) était la suivante : myélome multiple (3,2%), cancer de la prostate (3,1%), cancer du sein (4,3%), tumeurs du poumon et autres tumeurs solides (3,2%). Les facteurs pouvant accroître le risque de détérioration de la fonction rénale sont la déshydratation, les atteintes rénales préexistantes, la répétition des cycles de Zometa ou d'autres biphosphonates, l'utilisation concomitante de médicaments néphrotoxiques et un temps de perfusion plus court que celui recommandé. L'altération de la fonction rénale, la progression d'une insuffisance rénale et la dialyse ont été rapportées chez des patients après la première dose ou une unique dose de 4 mg d'acide zolédronique (voir rubrique 4.4)

Ostéonécrose de la mâchoire

Des cas d'ostéonécroses de la mâchoire ont été rapportés, principalement chez des patients atteints d'un cancer et traités par des médicaments qui inhibent la résorption osseuse, tel que Zometa (voir rubrique 4.4). Beaucoup de ces patients étaient également traités par chimiothérapie et corticostéroïdes et présentaient des signes d'infection locale y compris une ostéomyélite. La majorité des cas concernait des patients atteints d'un cancer et ayant subi une extraction dentaire ou d'autres chirurgies dentaires.

Fibrillation auriculaire

Au cours d'une étude de 3 ans, randomisée et contrôlée en double aveugle, qui a évalué l'efficacité et la tolérance de 5 mg d'acide zolédronique administré une fois par an *versus* placebo dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique (OPM), l'incidence globale des fibrillations auriculaires a été de 2,5 % (96 sur 3 862) dans le bras acide zolédronique et de 1,9 % (75 sur 3 852) dans le bras placebo. Le taux de fibrillations auriculaires classées comme événements indésirables graves a été de 1,3 % (51 sur 3 862) dans le bras acide zolédronique et 0,6 % (22 sur 3 852) dans le bras placebo. Le déséquilibre observé dans cette étude n'a pas été observé dans d'autres études avec l'acide zolédronique, y compris celles avec Zometa (acide zolédronique) 4 mg administré toutes les 3-4 semaines chez les patients traités en oncologie. Le mécanisme de l'augmentation de cette incidence des fibrillations auriculaires dans cette seule étude clinique n'est pas connu.

Réaction de phase aiguë

Cet effet indésirable consiste en une constellation de symptômes qui incluent fièvre, myalgies, céphalées, douleurs des extrémités, nausées, vomissements, diarrhée, arthralgies et arthrite avec gonflement articulaire consécutif. Le délai d'apparition de ces symptômes est \leq 3 jours après perfusion de Zometa. L'ensemble de ces symptômes peut être présenté comme des symptômes « pseudo-grippaux » ou « post-dose ».

Fractures atypiques du fémur

Après la commercialisation, les effets indésirables suivant ont été rapportés (fréquence rare) : fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effets indésirables de classe des bisphosphonates).

Effets indésirables liés à l'hypocalcémie

L'hypocalcémie est un risque important identifié avec Zometa dans ses indications approuvées. La revue des cas d'hypocalcémie issus des essais cliniques et des cas d'hypocalcémie rapportés depuis la mise sur le marché apporte suffisamment de preuves pour établir le lien entre le traitement par Zometa, la survenue d'une hypocalcémie et l'apparition d'une arythmie cardiaque secondaire. De même, il existe des preuves d'une association entre l'hypocalcémie et des effets neurologiques secondaires rapportés dans ces cas, incluant : convulsions, hypoesthésie et tétanie (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'expérience clinique d'un surdosage aigu de Zometa est limitée. L'administration par erreur de doses d'acide zolédronique allant jusqu'à 48 mg a été rapportée. Les patients qui ont reçu des doses supérieures à celles recommandées (voir rubrique 4.2) doivent être surveillés attentivement étant donné qu'une altération de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale) et des anomalies des électrolytes sériques (incluant le calcium, le phosphore et le magnésium) ont été observées. En présence d'une hypocalcémie, des perfusions de gluconate de calcium doivent être administrées en fonction de la nécessité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour le traitement de maladies osseuses, bisphosphonate, Code ATC : M05BA08

L'acide zolédronique appartient à la classe des bisphosphonates et agit principalement sur l'os. Il inhibe la résorption ostéoclastique osseuse.

L'action sélective des bisphosphonates sur l'os découle de leur forte affinité pour l'os minéralisé mais le mécanisme moléculaire précis, menant à l'inhibition de l'activité ostéoclastique n'est pas encore élucidé. Dans les études à long terme menées chez l'animal, l'acide zolédronique inhibe la résorption osseuse sans effet défavorable sur la formation, la minéralisation ou les propriétés mécaniques de l'os.

En plus d'être un puissant inhibiteur de la résorption osseuse, l'acide zolédronique possède également plusieurs propriétés antitumorales qui pourraient contribuer à son efficacité globale dans le traitement de la maladie métastatique osseuse. Les propriétés suivantes ont été démontrées dans des études pré-cliniques :

- *In vivo* : inhibition de la résorption ostéoclastique osseuse qui altère le microenvironnement médullaire, le rendant moins favorable à la croissance des cellules tumorales, activité anti-angiogénique et activité antalgique
- *In vitro* : inhibition de la prolifération ostéoblastique, activité cytostatique directe et pro-apoptotique sur les cellules tumorales, effet cytostatique synergique en association à d'autres médicaments anti-cancéreux, activité anti-adhésion/invasion cellulaire.

Résultats des études cliniques dans la prévention des complications osseuses chez des patients atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse :

La première étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo comparait 4 mg d'acide zolédronique au placebo dans la prévention des complications osseuses (Skeletal Related Events : SREs) chez des patients présentant un cancer de la prostate. L'acide zolédronique 4 mg a réduit

significativement la proportion de patients présentant au moins une complication osseuse (SRE), a retardé le délai médian de survenue de la première complication osseuse de plus de 5 mois et a réduit l'incidence annuelle de complications osseuses par patient (taux de morbidité osseuse). L'analyse des « événements multiples » a montré une réduction de 36 % du risque de développer des SREs dans le groupe acide zolédronique en comparaison avec le groupe placebo. Les patients ayant reçu 4 mg d'acide zolédronique ont rapporté moins d'augmentation de la douleur que ceux ayant reçu le placebo avec des différences significatives à 3, 9, 21 et 24 mois. Il y a eu moins de patients traités par l'acide zolédronique 4 mg qui ont souffert de fractures pathologiques. Les effets du traitement étaient moins prononcés chez les patients présentant des lésions blastiques. Les résultats d'efficacité sont rapportés dans le Tableau 2.

Dans une seconde étude comprenant des tumeurs solides autres que le cancer du sein ou le cancer de la prostate, l'acide zolédronique 4 mg a réduit significativement la proportion de patients avec au moins une SRE, a retardé le délai médian de survenue de la première complication osseuse de plus de 2 mois, et a réduit le taux de morbidité osseuse. L'analyse des « événements multiples » a montré une réduction de 30,7 % du risque de développer des SREs dans le groupe acide zolédronique en comparaison avec le placebo. Les résultats d'efficacité sont rapportés dans le Tableau 3.

Tableau 2 Résultats d'efficacité (Patients présentant un cancer de la prostate et recevant une hormonothérapie)

	<u>Toute complication osseuse (TIH incluse)</u>		<u>Fractures*</u>		<u>Radiothérapie osseuse</u>	
	Acide zolédronique 4 mg	Placebo	Acide zolédronique 4 mg	Placebo	Acide zolédronique 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Proportion de patients avec complications osseuses (%)	38	49	17	25	26	33
Valeur p	0,028		0,052		0,119	
Médiane de survenue de la 1ère complication osseuse (jours)	488	321	NA	NA	NA	640
Valeur p	0,009		0,020		0,055	
Taux de morbidité osseuse	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Valeur p	0,005		0,023		0,060	
Réduction du risque de développer des complications osseuses (analyse des « événements multiples »)** (%)	36 %		NApp	NApp	NApp	NApp
Valeur p	0,002		NApp		NApp	

* Incluant les fractures vertébrales et non-vertébrales

** Prend en compte toutes les complications osseuses, aussi bien le nombre total que la durée entre chaque complication au cours de l'étude

NA = Non Atteint

NApp = Non Applicable

Tableau 3 Résultats d'efficacité (Patients présentant des tumeurs solides autres que cancer du sein ou cancer de la prostate)

	<u>Toute complication osseuse (TIH incluse)</u>		<u>Fractures*</u>		<u>Radiothérapie osseuse</u>	
	Acide zolédronique 4 mg	Placebo	Acide zolédronique 4 mg	Placebo	Acide zolédronique 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Proportion de patients avec complications osseuses (%)	39	48	16	22	29	34
Valeur p	0,039		0,064		0,173	
Médiane de survenue de la 1 ^{ère} complication osseuse (jours)	236	155	NA	NA	424	307
Valeur p	0,009		0,020		0,079	
Taux de morbidité osseuse	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Valeur p	0,012		0,066		0,099	
Réduction du risque de développer des complications osseuses (analyse des « événements multiples »)** (%)	30,7		NApp	NApp	NApp	NApp
Valeur p	0,003		NApp		NApp	

* Incluant les fractures vertébrales et non-vertébrales

** Prend en compte toutes les complications osseuses, aussi bien le nombre total que la durée entre chaque complication au cours de l'étude

NA = Non Atteint

NApp = Non Applicable

Dans une troisième étude de phase III, randomisée, en double aveugle, l'acide zolédronique 4 mg a été comparé à 90 mg de pamidronate administrés toutes les 3 à 4 semaines chez des patients ayant un myélome multiple ou un cancer du sein avec au moins une complication osseuse. Les résultats ont démontré que Zometa l'acide zolédronique 4 mg avait une efficacité comparable à 90 mg de pamidronate dans la prévention des complications osseuses. L'analyse des « événements multiples » a montré une réduction significative de 16 % du risque de développer des complications osseuses chez les patients traités par l'acide zolédronique 4 mg en comparaison avec ceux traités par le pamidronate. Les résultats d'efficacité sont rapportés dans le Tableau 4.

Tableau 4 Résultats d'efficacité (patients présentant un cancer du sein ou un myélome multiple)

	<u>Toute complication osseuse (TIH incluse)</u>		<u>Fractures*</u>		<u>Radiothérapie osseuse</u>	
	Acide zolédronique 4 mg	Pam 90 mg	Acide zolédronique 4 mg	Pam 90 mg	Acide zolédronique 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Proportion de patients avec complications osseuses (%)	48	52	37	39	19	24
Valeur p	0,198		0,653		0,037	
Médiane de survenue de la 1 ^{ère} complication osseuse (jours)	376	356	NA	714	NA	NA
Valeur p	0,151		0,672		0,026	
Taux de morbidité osseuse	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Valeur p	0,084		0,614		0,015	
Réduction du risque de développer des complications osseuses (analyse des « événements multiples »)** (%)	16	-	NApp	NApp	NApp	NApp
Valeur p	0,030		NApp		NApp	

* Incluant les fractures vertébrales et non-vertébrales

** Prend en compte toutes les complications osseuses, aussi bien le nombre total que la durée entre chaque complication au cours de l'étude

NA = Non Atteinte

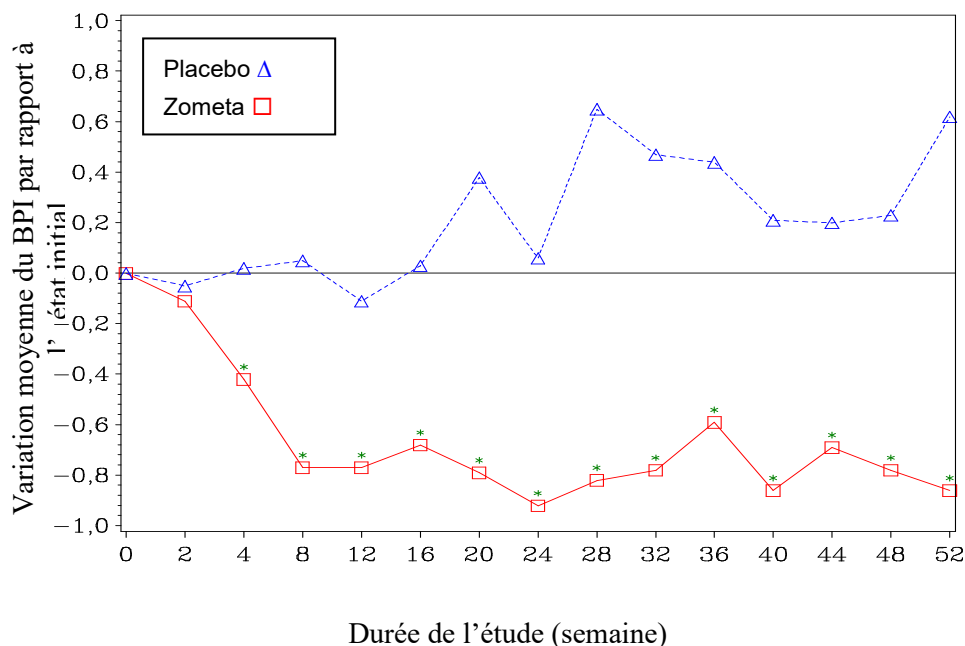
NApp = Non Applicable

L'acide zolédronique 4 mg a aussi été étudié dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, chez 228 patients avec métastases osseuses documentées provenant d'un cancer du sein, pour évaluer l'effet de l'acide zolédronique 4 mg sur l'incidence des complications osseuses (Skeletal Related Events : SREs) (déterminée comme le rapport du nombre total de SREs (excluant l'hypercalcémie et ajusté en fonction des fractures antérieures), sur le temps d'exposition au risque. Les patients recevaient 4 mg d'acide zolédronique ou du placebo toutes les 4 semaines pendant une année. La répartition des patients entre le groupe traité par l'acide zolédronique et le groupe placebo était homogène.

L'incidence des SREs (complication/année-patient) était de 0,628 pour l'acide zolédronique et 1,096 pour le placebo. La proportion de patients avec au moins une SRE (excluant l'hypercalcémie) était de 29,8 % dans le groupe traité par l'acide zolédronique versus 49,6 % pour le groupe placebo (p=0,003). Le temps médian d'apparition de la première SRE n'était pas encore atteint dans le groupe acide zolédronique à la fin de l'étude et était significativement prolongé par comparaison au placebo (p=0,007). Dans une analyse d'événements multiples, l'acide zolédronique 4 mg a réduit le risque de SREs de 41 % par comparaison au placebo (risque relatif = 0,59, p=0,019).

Dans le groupe acide zolédronique, une amélioration statistiquement significative du score de douleur (utilisation de la « Brief Pain Inventory » (BPI)) a été observée à 4 semaines et à tous les moments ultérieurs de l'étude, en comparaison au placebo (figure 1). Le score de douleur avec l'acide zolédronique était constamment inférieur à celui observé à l'état initial et il était accompagné d'une tendance à la réduction du score d'analgésie.

Figure 1 Variations moyennes du score de douleur BPI par rapport à l'état initial. Pour la comparaison des traitements (4 mg d'acide zolédronique versus placebo) les différences statistiquement significatives sont annotées d'un astérisque (*p<0,05)



Etude CZOL446EUS122/SWOG

L'objectif principal de cette étude observationnelle était d'estimer l'incidence cumulative de l'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) à 3 ans chez des patients cancéreux atteints de cancer avec métastases osseuses recevant de l'acide zolédronique. La thérapie d'inhibition des ostéoclastes, d'autres thérapies contre le cancer, et les soins dentaires ont été effectués conformément à la situation clinique afin de représenter au mieux les soins académiques et communautaires. Un bilan bucco-dentaire a été recommandé mais n'était pas obligatoire.

Parmi les 3491 patients évaluables, 87 cas de diagnostic d'ONM ont été confirmés. L'incidence cumulée globale estimée des ONM confirmées à 3 ans était de 2,8% (IC à 95% : 2,3-3,5%). Les taux étaient de 0,8% à l'année 1 et de 2,0% à l'année 2. Les taux d'ONM confirmées à 3 ans étaient plus élevés chez les patients atteints d'un myélome (4,3%) et plus faibles chez les patients atteints d'un cancer du sein (2,4%). Les cas d'ONM confirmées étaient significativement plus importants sur le plan statistique chez les patients atteints de myélome multiple (p=0,03) que les autres cancers combinés.

Résultats des études cliniques dans le traitement des hypercalcémies induites par les tumeurs (TIH)

Les études cliniques dans l'hypercalcémie induite par des tumeurs (TIH) ont démontré que l'effet de l'acide zolédronique est caractérisé par une baisse de la calcémie et de l'excrétion urinaire de calcium. Dans les études phase I de recherche de doses, chez des patients présentant une hypercalcémie légère à modérée secondaire à des tumeurs (TIH), les doses efficaces testées ont été approximativement de 1,2 à 2,5 mg.

Pour évaluer les effets de 4 mg d'acide zolédronique par rapport à 90 mg de pamidronate, les résultats de deux études pivots multicentriques chez des patients ayant une TIH ont été combinés dans une

analyse préalablement programmée. Il a été observé une normalisation de la calcémie corrigée plus rapide au 4^{ème} jour avec 8 mg d'acide zolédronique et au 7^{ème} jour avec 4 mg et 8 mg d'acide zolédronique. Les taux de réponse suivants ont été observés :

Tableau 5 Pourcentage de patients ayant une réponse complète par jour dans les études TIH combinées

	4 ^e jour	7 ^e jour	10 ^e jour
Acide zolédronique 4 mg (n=86)	45,3 % (p=0,104)	82,6 % (p=0,005)*	88,4 % (p=0,002)*
Acide zolédronique 8 mg (n=90)	55,6 % (p=0,021)*	83,3 % (p=0,010)*	86,7 % (p=0,015)*
Pamidronate 90 mg (n=99)	33,3 %	63,6 %	69,7 %
*valeurs p comparées au pamidronate.			

Le délai médian de normalisation de la calcémie a été de 4 jours. Le délai médian avant la rechute (réaugmentation de la calcémie corrigée en fonction de l'albumine \geq à 2,9 mmol/l) a été de 30 à 40 jours pour les patients traités par l'acide zolédronique versus 17 jours pour ceux traités par 90 mg de pamidronate (p = 0,001 pour 4 mg et p = 0,007 pour 8 mg). Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux doses d'acide zolédronique.

Dans les études cliniques, 69 patients qui ont rechuté ou qui étaient réfractaires au traitement initial (acide zolédronique 4 mg, 8 mg ou pamidronate 90 mg) ont été traités une seconde fois avec 8 mg d'acide zolédronique. Le taux de réponse chez ces patients était environ de 52 %. Puisque ces patients ont été traités de nouveau uniquement par 8 mg d'acide zolédronique, il n'y a pas de données disponibles qui permettent de comparer avec la dose de 4 mg.

Dans les études cliniques réalisées chez des patients avec hypercalcémie induite par des tumeurs, le profil global de tolérance dans les trois groupes de traitement (acide zolédronique 4 mg et 8 mg et pamidronate 90 mg) était similaire en nature et en sévérité.

Population pédiatrique

Résultats des études cliniques dans le traitement de l'ostéogénèse imparfaite sévère chez les enfants âgés de 1 à 17 ans

Les effets de l'acide zolédronique administré par voie intraveineuse chez l'enfant (âgé de 1 à 17 ans) atteint d'ostéogénèse imparfaite sévère (types I, III, et IV) ont été comparés avec le pamidronate administré par voie intraveineuse dans une étude internationale, multicentrique, randomisée et en ouvert avec respectivement 74 et 76 patients dans chaque groupe de traitement. La durée du traitement était de 12 mois précédée d'une période de sélection de 4 à 9 semaines pendant laquelle une supplémentation en vitamine D et en calcium a été administrée pendant au moins 2 semaines. Dans le programme clinique, les patients âgés de 1 à 3 ans recevaient 0,025 mg/kg d'acide zolédronique (jusqu'à une dose unique maximale de 0,35 mg) tous les 3 mois et les patients âgés de 3 à 17 ans recevaient 0,05 mg/kg d'acide zolédronique (jusqu'à une dose unique maximale de 0,83 mg) tous les 3 mois. Une étude d'extension a été menée afin d'examiner la tolérance générale et rénale à long terme de l'acide zolédronique une ou deux fois par an sur une période d'extension de 12 mois de traitement chez les enfants ayant reçu un an de traitement soit par l'acide zolédronique soit par le pamidronate dans l'étude principale.

L'objectif principal de l'étude était le pourcentage de changement de la Densité Minérale Osseuse (DMO) au col fémoral après 12 mois de traitement. Les effets estimés des traitements sur la DMO étaient similaires mais le design de l'essai n'était pas suffisamment robuste pour établir la non infériorité d'efficacité de l'acide zolédronique. En particulier, il n'était pas clairement démontré l'efficacité sur des fractures ou sur la douleur. Des fractures des os longs des extrémités inférieures ont été rapportées chez approximativement 24 % (fémur) et 14 % (tibia) des patients traités par l'acide zolédronique contre 12 % et 5 % des patients traités par le pamidronate atteints d'ostéogénèse imparfaite sévère, sans tenir compte du type de maladie et de la causalité mais l'incidence moyenne

des fractures était comparable chez les patients traités par l'acide zolédronique et chez ceux traités par le pamidronate : 43 % (32/74) contre 41 % (31/76). L'interprétation du risque de fracture est compromis par le fait que les fractures sont des événements indésirables fréquents chez les patients atteints d'ostéogenèse imparfaite sévère, du fait de la maladie.

Le type d'événements indésirables observés dans cette population était généralement similaire avec ceux précédemment observés chez les adultes ayant un cancer des os avancé (voir rubrique 4.8). Les réactions indésirables présentées dans le Tableau 6, sont classées par ordre de fréquence décroissante en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 6 Réactions indésirables observées chez l'enfant atteint d'ostéogenèse imparfaite sévère

<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquent	Céphalée
<i>Affections cardiaques</i>	Fréquent	Tachycardie
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Fréquent	rhino-pharyngite
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Très fréquent Fréquent	Nausées, vomissements Douleurs abdominales
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Fréquent	Douleurs des extrémités, arthralgies, douleurs musculo-squelettiques
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Très fréquent Fréquent	Fièvre, fatigue Réaction de phase aiguë, douleurs
<i>Investigations</i>	Très fréquent Fréquent	Hypocalcémie Hyphosphatémie

¹ Les réactions indésirables apparaissant avec des fréquences $< 5\%$ ont été médicalement évaluées et il a été montré que ces cas sont en accord avec le profil de sécurité d'emploi bien établi de Zometa (voir rubrique 4.8).

Chez l'enfant atteint d'ostéogenèse imparfaite sévère, l'acide zolédronique semble être associé à des risques plus prononcés de réaction de phase aiguë, d'hypocalcémie ou de tachycardie inexpliquée, en comparaison au pamidronate, mais cette différence diminue après plusieurs perfusions.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'acide zolédronique dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs et dans la prévention des complications osseuses chez des patients atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Des perfusions uniques et multiples de 5 et 15 minutes de 2, 4, 8 et 16 mg d'acide zolédronique chez 64 patients ayant des métastases osseuses ont fourni les données pharmacocinétiques suivantes, qui sont dose-indépendantes.

Après le début de la perfusion d'acide zolédronique, les concentrations plasmatiques de l'acide zolédronique ont augmenté rapidement pour atteindre leurs pics à la fin de la perfusion et pour ensuite diminuer rapidement à moins de 10 % du pic après 4 heures et à moins de 1 % du pic après 24 heures, avec une période prolongée ultérieure de concentration très basse, ne dépassant pas 0,1 % du pic avant

la seconde perfusion d'acide zolédronique au jour 28.

L'acide zolédronique, administré par voie intraveineuse a une élimination triphasique : une disparition rapide biphasique de la circulation sanguine, avec des demi-vies de $t_{1/2\alpha}$ 0,24 et $t_{1/2\beta}$ 1,87 heure, suivie par une longue phase d'élimination avec une demi-vie d'élimination terminale de $t_{1/2\gamma}$ 146 heures. Il n'y a pas d'accumulation plasmatique d'acide zolédronique après administration de doses multiples tous les 28 jours. L'acide zolédronique n'est pas métabolisé et est excrété sous forme inchangée par voie rénale. Au-delà des 24 premières heures, 39 ± 16 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines, alors que la quantité restante est principalement liée au tissu osseux. A partir du tissu osseux, il est libéré très lentement dans la circulation systémique et éliminé par voie rénale. La clairance corporelle totale est de $5,04 \pm 2,5$ l/h, est indépendante de la dose et non affectée par le sexe, l'âge, la race et le poids corporel. L'augmentation de la durée de perfusion de 5 à 15 minutes a entraîné une réduction de 30 % de la concentration de l'acide zolédronique en fin de perfusion mais n'a pas modifié l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique par rapport au temps.

Comme cela est observé avec les autres bisphosphonates, la variabilité entre les patients des paramètres pharmacocinétiques de l'acide zolédronique est élevée.

Aucune donnée pharmacocinétique concernant l'acide zolédronique n'est disponible chez les patients ayant une hypercalcémie ou chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique. *In vitro*, l'acide zolédronique n'inhibe pas les isoenzymes humaines du cytochrome P450, il ne subit pas de biotransformation, et dans les études animales, moins de 3 % de la dose administrée sont retrouvés dans les fèces, suggérant l'absence de rôle significatif de la fonction hépatique dans la pharmacocinétique de l'acide zolédronique.

La clairance rénale de l'acide zolédronique était corrélée à la clairance de la créatinine, la clairance rénale représentant 75 ± 33 % de la clairance de la créatinine, qui atteint une moyenne de 84 ± 29 ml/min (extrêmes : 22 et 143 ml/min) chez 64 patients atteints d'un cancer. L'analyse de la population a montré que pour les patients ayant une clairance de la créatinine de 20 ml/min (insuffisance rénale sévère) ou de 50 ml/min (insuffisance rénale modérée), la clairance prédictive correspondante de l'acide zolédronique devrait être respectivement de 37 % ou de 72 %, de celle d'un patient ayant une clairance de la créatinine de 84 ml/min. Des données pharmacocinétiques encore limitées sont disponibles uniquement chez des patients avec une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min).

Dans une étude réalisée *in vitro*, l'acide zolédronique a montré une affinité faible pour les composants cellulaires du sang humain, avec un rapport moyen entre la concentration sanguine et la concentration plasmatique de 0,59 dans un intervalle de concentration compris entre 30 ng/ml et 5000 ng/ml. La liaison aux protéines plasmatiques est faible, avec une fraction libre allant de 60% à 2 ng/ml d'acide zolédronique à 77% à 2000 ng/ml d'acide zolédronique.

Populations particulières

Enfants

Les données limitées de pharmacocinétique chez l'enfant atteint d'ostéogénèse imparfaite sévère suggèrent que la pharmacocinétique de l'acide zolédronique chez l'enfant âgé de 3 à 17 ans est identique à celle de l'adulte à des taux similaires en mg/kg. L'âge, le poids, le sexe et la clairance de la créatinine semblent ne pas avoir d'effet sur l'exposition à l'acide zolédronique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité aiguë

La dose non létale la plus élevée en administration intraveineuse unique était de 10 mg/kg de poids corporel chez la souris et de 0,6 mg/kg chez le rat.

Toxicité subchronique et chronique

L'acide zolédronique a été bien toléré lorsqu'il a été administré par voie sous-cutanée chez le rat et par voie intraveineuse chez le chien, à des doses inférieures ou égales à 0,02 mg/kg/j pendant 4 semaines. L'administration de 0,001 mg/kg/j par voie sous-cutanée chez le rat et de 0,005 mg/kg une fois tous les 2 à 3 jours par voie intraveineuse chez le chien sur une période de 52 semaines a été également bien tolérée.

Le résultat le plus fréquent dans les études à doses répétées est une augmentation de la spongiose primaire dans les métaphyses des os longs chez les animaux en cours de croissance à presque toutes les doses, un résultat qui reflète l'activité pharmacologique du produit sur la résorption osseuse.

Les marges de sécurité relatives aux effets rénaux étaient faibles dans les études animales d'administration répétée par voie parentérale et à long terme, mais les doses sans effets adverses observés (NOAEL) à dose unique (1,6 mg/kg) et à doses répétées sur un mois (0,06–0,6 mg/kg/j) n'ont pas montré d'effets rénaux à des doses équivalentes ou excédant la plus forte dose thérapeutique envisagée chez l'homme.

L'administration répétée à plus long terme de doses d'acide zolédronique voisines de la plus forte dose thérapeutique envisageable chez l'homme, a produit des effets toxiques sur d'autres organes incluant le tractus gastrointestinal, le foie, la rate, les poumons, et au niveau du site d'injection IV.

Toxicité sur la reproduction

L'acide zolédronique est tératogène chez le rat par voie sous-cutanée à des doses $\geq 0,2$ mg/kg. Bien qu'aucun effet tératogène ou fœtotoxique n'ait été observé chez le lapin, une toxicité maternelle a été mise en évidence. Une dystocie a été observée chez le rat à la plus faible dose testée (0,01 mg/kg de poids corporel).

Mutagenèse et potentiel cancérigène

L'acide zolédronique ne s'est pas révélé mutagène au cours des tests de mutagenèse, et les études de cancérogenèse n'ont pas mis en évidence de potentiel carcinogène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Citrates de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Pour éviter les incompatibilités potentielles, la solution de Zometa doit être diluée dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % m/v ou une solution de glucose à 5 % m/v.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec des solutions contenant du calcium ou avec d'autres solutions pour perfusion contenant des cations divalents telle que la solution de Ringer lactate et doit être administrée par voie de perfusion séparée en solution intraveineuse unique.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après dilution : d'un point de vue microbiologique, la solution diluée doit être utilisée immédiatement.

Dans le cas où elle ne serait pas utilisée immédiatement, la durée et les conditions de stockage avant utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 h entre 2°C et 8°C. La solution réfrigérée doit ensuite revenir à température ambiante avant l'administration.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution de la solution pour perfusion, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en plastique de 5 ml en copolymère de cycloooléfines incolore et transparent, muni d'un bouchon en caoutchouc butylique bromé recouvert de polymères fluorés et d'une bague en aluminium avec une capsule flip-off en plastique.

Conditionnements unitaires contenant 1 ou 4 flacons.

Conditionnements multiples contenant 10 (10 conditionnement de 1) flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant l'administration, les 5 ml de la solution concentrée ou le volume prélevé nécessaire de la solution concentrée doivent être dilués avec 100 ml de solution de perfusion exempte de calcium (solution de chlorure de sodium à 0,9 % m/v ou solution de glucose à 5 % m/v).

Des informations supplémentaires sur la manipulation de Zometa, incluant la préparation des réductions de doses sont fournies en rubrique 4.2.

La préparation doit se faire dans des conditions aseptiques. Réservé à un usage unique.

Seule une solution sans particule et sans coloration doit être utilisée.

Il est rappelé aux professionnels de santé que tout produit non utilisé ne doit pas être jeté au tout-à-l'égout.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlande

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/176/004-006

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE

L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 24 mars 2003
Date du dernier renouvellement : 20 mars 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zometa 4 mg/100 ml solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 4 mg d'acide zolédronique, correspondant à 4,264 mg d'acide zolédronique monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion

Solution transparente et incolore

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, compression médullaire, irradiation ou chirurgie osseuse, hypercalcémie induite par des tumeurs) chez des patients adultes atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse.
- Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs (TIH) chez des patients adultes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Zometa doit être uniquement prescrit et administré aux patients par des professionnels de santé qui ont l'expérience de l'administration des bisphosphonates par voie intraveineuse. Les patients traités par Zometa doivent recevoir la notice et la carte patient.

Posologie

Prévention des complications osseuses chez des patients atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse

Adulte et personnes âgées :

La dose recommandée dans la prévention des complications osseuses chez des patients atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse est de 4 mg d'acide zolédronique toutes les 3 à 4 semaines.

Les patients devront aussi recevoir, par voie orale, un apport de 500 mg de calcium et de 400 UI de vitamine D par jour.

La décision de traiter les patients ayant des métastases osseuses afin de prévenir les complications osseuses devra être prise en tenant compte du fait que le délai d'action du traitement est de 2 à 3 mois.

Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs

Adulte et personnes âgées :

La dose recommandée dans l'hypercalcémie (calcémie corrigée en fonction de l'albumine $\geq 12,0$ mg/dl ou 3,0 mmol/l) est une dose unique de 4 mg d'acide zolédronique.

Insuffisance rénale

TIH :

Le traitement par Zometa des patients ayant une hypercalcémie induite par des tumeurs et présentant également une atteinte rénale sévère devra être envisagé uniquement après l'évaluation des risques et des bénéfices de ce traitement. Dans les études cliniques, les patients ayant une créatininémie > 400 µmol/l ou > 4,5 mg/dl ont été exclus. Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une hypercalcémie induite par des tumeurs avec une créatininémie < 400 µmol/l ou < 4,5 mg/dl (voir rubrique 4.4).

Prévention des complications osseuses chez des patients atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse :

A l'initiation du traitement par Zometa des patients avec un myélome multiple ou avec atteintes osseuses métastatiques secondaires à des tumeurs solides, la créatininémie et la clairance à la créatinine (CLcr) devront être évaluées. CLcr est calculée selon la formule de Cockcroft-Gault à partir de la créatininémie. Zometa n'est pas recommandé chez des patients présentant une atteinte rénale sévère avant l'initiation du traitement, atteinte rénale qui est définie par une CLcr < 30 ml/min pour cette population. Dans les études cliniques menées avec Zometa, les patients ayant une créatininémie > 265 µmol/l ou 3,0 mg/dl étaient exclus.

Chez les patients ayant une fonction rénale normale (définie par une Clcr > 60 ml/min), l'acide zolédronique 4 mg/100 ml solution pour perfusion peut être directement administré sans préparation supplémentaire. Chez les patients avec des métastases osseuses présentant une atteinte rénale légère à modérée avant l'initiation du traitement, atteinte rénale qui est définie par une CLcr de 30 à 60 ml/min, des doses réduites de Zometa sont recommandées (voir rubrique 4.4).

Clairance à la créatinine initiale (ml/min)	Dose recommandée de Zometa*
> 60	4,0 mg d'acide zolédronique
50–60	3,5 mg* d'acide zolédronique
40–49	3,3 mg* d'acide zolédronique
30–39	3,0 mg* d'acide zolédronique

* Les doses ont été calculées en vue d'atteindre une valeur de l'ASC de 0,66 (mg•h/l) (pour une CLcr = 75 ml/min). L'objectif étant que chez les patients avec atteinte rénale, les doses réduites de Zometa permettent d'obtenir la même ASC que celle observée chez des patients avec une clairance à la créatinine de 75 ml/min.

Après l'initiation du traitement, la créatininémie devra être mesurée avant chaque administration de Zometa et le traitement devra être suspendu si la fonction rénale s'est détériorée. Dans les études cliniques l'altération de la fonction rénale était définie comme suit :

- Une augmentation de 0,5 mg/dl ou 44 µmol/l chez les patients qui avaient une valeur de la créatinine de base normale (< 1,4 mg/dl ou < 124 µmol/l).
- Une augmentation de 1,0 mg/dl ou 88 µmol/l chez les patients qui avaient une valeur de la créatinine de base anormale (> 1,4 mg/dl ou > 124 µmol/l).

Dans les études cliniques, le traitement par Zometa était repris uniquement lorsque la valeur de la créatininémie était revenue à la valeur de base ± 10 % (voir rubrique 4.4). Le traitement par Zometa devra être repris à la même dose que celle administrée avant l'interruption du traitement.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'acide zolédronique chez les enfants âgés de 1 an à 17 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Zometa 4 mg/100 ml, solution pour perfusion, doit être administré en une seule perfusion intraveineuse d'une durée d'au moins 15 minutes.

Chez les patients ayant une fonction rénale normale, fonction définie par une Clcr > 60 ml/min, l'acide zolédronique 4 mg/100 ml solution pour perfusion, ne doit pas être dilué.

Chez les patients présentant une atteinte rénale légère à modérée, des doses réduites de Zometa sont recommandées (voir rubrique « Posologie » ci-dessus et rubrique 4.4).

Pour la préparation des doses réduites pour les patients ayant une Clcr initiale ≤ 60 ml/min, se référer au Tableau 1 ci-dessous. Retirer du flacon le volume de solution de Zometa indiqué et le remplacer par un volume équivalent de solution injectable de chlorure de sodium stérile à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution injectable de glucose à 5 %.

Tableau 1 Préparation des doses réduites de Zometa 4 mg/100 ml solution pour perfusion

Clairance de la créatine initiale (ml/min)	Retirer du flacon le volume suivant de Zometa, solution pour perfusion (ml)	Le remplacer avec un volume équivalent de chlorure de sodium stérile à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution injectable de glucose à 5% (ml)	Dose adaptée (mg d'acide zolédronique dans 100 ml)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

Zometa 4 mg/100 ml, solution pour perfusion ne doit pas être mélangée avec d'autres solutions pour perfusion et doit être administrée de manière dissociée des autres perfusions via une ligne séparée.

Les patients doivent être correctement hydratés avant et après l'administration de Zometa.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif, à d'autres bisphosphonates ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Allaitement (voir rubrique 4.6)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Général

Les patients devront être évalués avant l'administration de Zometa pour s'assurer qu'ils sont correctement hydratés.

L'hyperhydratation doit être évitée chez les patients présentant un risque d'insuffisance cardiaque.

Les paramètres métaboliques standards associés à l'hypercalcémie, tels que la calcémie, la phosphatémie et la magnésémie, doivent être surveillés avec attention après initiation du traitement par Zometa. En cas d'hypocalcémie, d'hypophosphatémie ou d'hypomagnésémie, un traitement de supplémentation de courte durée peut être nécessaire. Les patients ayant une hypercalcémie non traitée présentent généralement une atteinte de la fonction rénale ; il est donc recommandé de surveiller avec précaution la fonction rénale.

La substance active contenue dans Zometa est identique à celle d'Aclasta (acide zolédronique). Les patients traités par Zometa ne doivent pas être traités par Aclasta ni aucun autre bisphosphonate de manière concomitante, étant donné que les effets de ces associations ne sont pas connus.

Insuffisance rénale

Les patients ayant une TIH et présentant une altération de la fonction rénale devront être évalués de façon appropriée pour apprécier le rapport bénéfice/risque du traitement avec Zometa.

La décision de traiter les patients ayant des métastases osseuses afin de prévenir les complications osseuses devra être prise en tenant compte du fait que l'effet du traitement commence à s'observer au bout de 2 à 3 mois.

Zometa a été associé à des cas de dysfonctionnements rénaux. Les facteurs qui peuvent augmenter le risque d'une altération de la fonction rénale comprennent la déshydratation, l'insuffisance rénale préexistante, les cycles multiples de Zometa et d'autres bisphosphonates, aussi bien que d'autres médicaments néphrotoxiques. Bien que le risque soit réduit en administrant sur 15 minutes la dose de 4 mg d'acide zolédronique, une altération de la fonction rénale peut cependant se produire. Une altération rénale, une progression de l'insuffisance rénale et le cas de dialyse ont été rapportés chez des patients après une dose initiale ou une seule dose de 4 mg d'acide zolédronique. Des augmentations de la créatininémie peuvent aussi s'observer, quoique moins fréquemment, chez quelques patients qui reçoivent Zometa en administration chronique aux doses recommandées pour la prévention des complications osseuses.

Les patients devront avoir un dosage de leur créatininémie avant chaque administration de Zometa. En cas d'initiation de traitement chez des patients ayant des métastases osseuses et une atteinte rénale légère à modérée, des doses plus faibles d'acide zolédronique sont recommandées. En cas d'altération de la fonction rénale au cours du traitement, Zometa devra être interrompu. Zometa devra être repris uniquement lorsque la créatininémie est revenue à la valeur de base \pm 10 %. Le traitement par Zometa devra être repris à la même dose que celle administrée avant l'interruption du traitement.

En raison de l'effet potentiel de l'acide zolédronique sur la fonction rénale, du manque de données de tolérance clinique chez des patients ayant avant traitement une atteinte rénale sévère (définie dans les études cliniques, par une créatininémie \geq 400 μ mol/l ou \geq 4,5 mg/dl chez des patients ayant une TIH et par une créatininémie \geq 265 μ mol/l ou \geq 3,0 mg/dl chez des patients atteints de pathologie maligne avec atteinte osseuse) et compte tenu des données pharmacocinétiques encore limitées chez les patients ayant au départ une atteinte rénale sévère (clairance de la créatinine $<$ 30 ml/min), l'utilisation de Zometa n'est pas recommandée chez des patients ayant une atteinte rénale sévère.

Insuffisance hépatique

Les données cliniques disponibles sont limitées chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, aussi aucune recommandation spécifique ne peut être donnée pour cette population de patients.

Ostéonécrose

Ostéonécrose de la mâchoire

L'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) a été peu fréquemment rapportée chez des patients recevant du Zometa. L'expérience après commercialisation et la littérature scientifique suggèrent une fréquence plus importante de signalements d'ONM en fonction du type de tumeur (cancer du sein avancé, myélome multiple). Une étude a montré que l'ONM était plus fréquente chez les patients atteints de myélome par rapport à d'autres cancers (voir rubrique 5.1).

Le début du traitement ou d'un nouveau cycle de traitement doit être retardé chez les patients atteints de lésions ouvertes, non cicatrisées, des tissus mous de la bouche, sauf en cas de situation d'urgence médicale. Un bilan bucco-dentaire accompagné de soins dentaires préventifs appropriés et d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque est recommandé avant le traitement par les bisphosphonates chez les patients présentant des facteurs de risque.

Les facteurs de risques suivants doivent être pris en compte lors de l'évaluation du risque individuel de

développer une ONM :

- Puissance du biphosphonate (risque plus élevé pour les composés de grande puissance), voie d'administration (risque plus élevé par voie parentérale), et dose cumulée du biphosphonate.
- Cancer, situations de comorbidité (telles que : anémie, coagulopathies, infection), tabagisme.
- Traitements concomitants: chimiothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse (voir rubrique 4.5), radiothérapie de la tête et du cou, corticostéroïdes.
- Antécédents de troubles dentaires, mauvaise hygiène buccale, maladie parodontale, soins dentaires invasifs (telles que des extractions dentaires) et prothèses dentaires mal ajustées.

Tous les patients doivent être encouragés à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire, à faire effectuer des contrôles dentaires réguliers et à signaler immédiatement tout symptôme buccal tels que la mobilité dentaire, des douleurs ou un gonflement, ou la non-cicatrisation des plaies ou un écoulement pendant le traitement par Zometa. Pendant la durée du traitement, les interventions dentaires invasives doivent être effectuées uniquement après un examen attentif et à distance des administrations d'acide zolédronique. Pour les patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire au cours d'un traitement par bisphosphonates, une chirurgie dentaire peut aggraver cette atteinte. Pour les patients nécessitant une intervention dentaire, il n'y a pas de donnée disponible suggérant que l'arrêt du traitement par bisphosphonates diminuerait le risque d'ostéonécrose de la mâchoire.

Une prise en charge des patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire doit être mise en place en étroite collaboration entre le médecin traitant et un dentiste ou chirurgien stomatologiste ayant l'expertise des ostéonécroses de la mâchoire. Une interruption temporaire du traitement par l'acide zolédronique doit être considérée jusqu'à résolution du problème et si possible jusqu'à l'atténuation des facteurs de risque qui y contribuent.

Ostéonécrose d'autres sites anatomiques

L'ostéonécrose du conduit auditif externe a été rapportée avec les bisphosphonates, surtout en association avec une thérapie à long terme. Les facteurs de risque éventuels d'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou les facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité d'ostéonécrose du conduit auditif externe doit être envisagée chez les patients recevant des bisphosphonates qui présentent des symptômes auditifs, notamment des infections chroniques de l'oreille.

De plus, des cas sporadiques d'ostéonécrose d'autres sites anatomiques ont été rapportés, y compris de la hanche et du fémur, principalement chez les adultes atteints de cancer traités par Zometa.

Douleurs musculosquelettiques

Après mise sur le marché, des douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires sévères ou occasionnellement invalidantes ont été rapportées chez des patients traités par Zometa. Toutefois de tels cas n'ont été rapportés que peu fréquemment. Le délai d'apparition des symptômes varie d'un jour à plusieurs mois après le début du traitement. Chez la majorité des patients ces symptômes ont régressé après l'arrêt du traitement. Une réapparition des symptômes a été observée chez certains patients après la reprise du traitement avec Zometa ou avec un autre bisphosphonate.

Fractures atypiques du fémur

Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patients traités au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur du dessous du petit trochanter jusqu'au dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certains patients présentent une douleur dans la cuisse ou l'aîne, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire. Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. L'arrêt

du traitement par bisphosphonates chez les patients chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée, doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour le patient.

Durant le traitement par bisphosphonates, les patients doivent être informés que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne doit être rapportée et tous les patients présentant de tels symptômes devront être examinés pour rechercher une fracture fémorale atypique.

Hypocalcémie

Une hypocalcémie a été rapportée chez des patients traités par Zometa. Des arythmies cardiaques et des effets indésirables neurologiques secondaires à des cas d'hypocalcémie sévère (incluant convulsions, hypoesthésie et tétanie) ont été rapportés. Des cas d'hypocalcémie sévère nécessitant une hospitalisation ont été rapportés. Dans certains cas, l'hypocalcémie peut engager le pronostic vital (voir rubrique 4.8). La prudence est conseillée lorsque Zometa est administré en même temps que des médicaments connus pour provoquer une hypocalcémie, car ceux-ci peuvent avoir un effet synergique conduisant à une hypocalcémie sévère (voir rubrique 4.5). La calcémie doit être mesurée et l'hypocalcémie doit être corrigée avant le début du traitement par Zometa. Les patients doivent recevoir une supplémentation en calcium et en vitamine D adaptée.

Zometa contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ». Cependant, si une solution saline (solution de chlorure de sodium à 0,9 % p/v) est utilisée pour la dilution de Zometa avant l'administration, la dose de sodium reçue sera plus élevée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Au cours des études cliniques, Zometa a été administré de façon concomitante avec des agents anticancéreux classiques, des diurétiques, des antibiotiques et des analgésiques couramment utilisés sans survenue d'interactions cliniquement significatives. *In vitro*, l'acide zolédronique ne présente pas de liaison notable aux protéines plasmatiques et n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P450 humaines (voir rubrique 5.2) mais aucune étude clinique d'interaction proprement dite n'a été menée.

La prudence est conseillée lorsque les bisphosphonates sont administrés avec des aminosides, la calcitonine ou des diurétiques de l'anse, puisque ces substances peuvent avoir un effet additif, entraînant un taux plus faible de la calcémie sur des périodes plus longues que celles requises (voir rubrique 4.4).

La prudence est requise lorsque Zometa est administré avec d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques. Il faut aussi prêter attention à la survenue possible d'une hypomagnésémie pendant le traitement.

Chez les patients atteints de myélome multiple, le risque d'altération de la fonction rénale peut être augmenté lorsque Zometa est utilisé en association avec la thalidomide.

La prudence est recommandée lorsque Zometa est administré avec des médicaments anti-angiogéniques puisqu'une augmentation de l'incidence des ONM a été observée chez des patients traités de façon concomitante par ces médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation de l'acide zolédronique chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction avec l'acide zolédronique (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Zometa ne

doit pas être utilisé pendant la grossesse. Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer d'éviter une grossesse.

Allaitement

Il n'est pas établi si l'acide zolédronique est excrété dans le lait maternel. Zometa est contre-indiqué chez la femme qui allaite (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Les potentiels effets délétères de Zometa sur la fécondité des parents et de la génération F1 ont été évalués chez le rat. Il a été observé des effets pharmacologiques majorés considérés comme liés à l'inhibition du métabolisme du calcium osseux par le produit, résultant en une hypocalcémie péri-parturiente, un effet de classe des biphosphonates, une dystocie et un arrêt anticipé de l'étude. Ainsi il n'a pas été possible d'éliminer un effet de l'acide zolédronique sur la fertilité chez l'homme.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des effets indésirables tels que vertiges et somnolence, peuvent avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, par conséquent, la prudence est requise avec l'utilisation de Zometa et la conduite ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Il a généralement été rapporté une réaction de phase aiguë dans les trois jours suivants l'administration de Zometa avec des symptômes incluant douleur osseuse, fièvre, fatigue, arthralgies, myalgies, frissons et arthrite avec gonflement articulaire consécutif ; ces symptômes se résolvent habituellement en quelques jours (voir la description des effets indésirables sélectionnés).

Les risques importants identifiés avec Zometa dans les indications approuvées sont les suivants : Atteinte de la fonction rénale, ostéonécrose de la mâchoire, réaction de phase aiguë, hypocalcémie, fibrillation auriculaire, anaphylaxie, pneumopathie interstitielle. La fréquence de chacun de ces risques identifiés est présentée dans le Tableau 2.

Tableau des effets indésirables

Les réactions indésirables suivantes, énumérées dans le Tableau 2, ont été collectées à partir des études cliniques et des signalements d'effets indésirables après commercialisation, principalement après l'administration chronique du traitement par l'acide zolédronique 4 mg:

Tableau 2

Les réactions indésirables sont classées par ordre de fréquence décroissante en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Fréquent	Anémie
Peu fréquent	Thrombopénie, leucopénie
Rare	Pancytopénie
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Peu fréquent	Réaction d'hypersensibilité
Rare	Œdème de Quincke (angioneurotique)

<i>Affections psychiatriques</i>	
Peu fréquent	Anxiété, troubles du sommeil
Rare	Confusion
<i>Affections du système nerveux</i>	
Fréquent	Céphalée
Peu fréquent	Étourdissements, paresthésie, dysgueusie, hypoesthésie, hyperesthésie, tremblements, somnolence
Très rare	Convulsions, hypoesthésie et tétanie (secondairement à l'hypocalcémie)
<i>Affections oculaires</i>	
Fréquent	Conjonctivite
Peu fréquent	Vision trouble, sclérite et inflammation orbitale
Rare	Uvéite
Très rare	Episclérite
<i>Affections cardiaques</i>	
Peu fréquent	Hypertension, hypotension, fibrillation auriculaire, hypotension pouvant conduire à une syncope ou un collapsus circulatoire
Rare	Bradycardie, arythmie cardiaque (secondairement à l'hypocalcémie)
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	
Peu fréquent	Dyspnée, toux, bronchoconstriction
Rare	Pneumopathie interstitielle
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Fréquent	Nausées, vomissements, diminution de l'appétit
Peu fréquent	Diarrhée, constipation, douleurs abdominales, dyspepsie, stomatite, bouche sèche
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Peu fréquent	Prurit, éruptions cutanées (y compris éruptions érythémateuses et maculaires), transpiration accrue
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	
Fréquent	Douleurs osseuses, myalgie, arthralgie, douleur généralisée
Peu fréquent	Spasmes musculaires, ostéonécroses de la mâchoire
Très rare	Ostéonécrose du conduit auditif externe (effets indésirables de la classe des bisphosphonates) et d'autres sites anatomiques y compris le fémur et la hanche
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	
Fréquent	Atteintes rénales
Peu fréquent	Insuffisance rénale aiguë, hématurie, protéinurie
Rare	Syndrome de Fanconi acquis
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Fréquent	Fièvre, syndrome pseudo-grippal (y compris fatigue, frissons, malaise et bouffée vasomotrice)
Peu fréquent	Asthénie, œdème périphérique, réactions au site d'injection (y compris douleurs, irritation, tuméfaction, induration), douleur thoracique, prise de poids, choc anaphylactique, urticaire
Rare	Symptômes de la réaction de phase aiguë : arthrite et gonflement articulaire

Investigations	
Très fréquent	Hypophosphatémie
Fréquent	Augmentation de la créatinémie et de l'uricémie, hypocalcémie
Peu fréquent	Hypomagnésémie, hypokaliémie
Rare	Hyperkaliémie, hypernatrémie

Description des effets indésirables sélectionnés

Atteintes de la fonction rénale

Des altérations de la fonction rénale ont été signalées sous Zometa. Dans une analyse poolée des données de tolérance provenant des études d'enregistrement réalisées chez les patients ayant des tumeurs malignes d'origine osseuse à un stade avancé traités pour la prévention des événements musculo-squelettiques, la fréquence des cas d'insuffisance rénale suspectés d'être en rapport avec Zometa (effets indésirables) était la suivante : myélome multiple (3,2%), cancer de la prostate (3,1%), cancer du sein (4,3%), tumeurs du poumon et autres tumeurs solides (3,2%). Les facteurs pouvant accroître le risque de détérioration de la fonction rénale sont la déshydratation, les atteintes rénales préexistantes, la répétition des cycles de Zometa ou d'autres biphosphonates, l'utilisation concomitante de médicaments néphrotoxiques et un temps de perfusion plus court que celui recommandé. L'altération de la fonction rénale, la progression d'une insuffisance rénale et la dialyse ont été rapportées chez des patients après la première dose ou une unique dose de 4 mg d'acide zolédronique (voir rubrique 4.4)

Ostéonécrose de la mâchoire

Des cas d'ostéonécroses de la mâchoire ont été rapportés, principalement chez des patients atteints d'un cancer et traités par des médicaments qui inhibent la résorption osseuse, tel que Zometa (voir rubrique 4.4). Beaucoup de ces patients étaient également traités par chimiothérapie et corticostéroïdes et présentaient des signes d'infection locale y compris une ostéomyélite. La majorité des cas concernait des patients atteints d'un cancer et ayant subi une extraction dentaire ou d'autres chirurgies dentaires.

Fibrillation auriculaire

Au cours d'une étude de 3 ans, randomisée et contrôlée en double aveugle, qui a évalué l'efficacité et la tolérance de 5 mg d'acide zolédronique administré une fois par an *versus* placebo dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique (OPM), l'incidence globale des fibrillations auriculaires a été de 2,5 % (96 sur 3 862) dans le bras acide zolédronique et de 1,9 % (75 sur 3 852) dans le bras placebo. Le taux de fibrillations auriculaires classées comme événements indésirables graves a été de 1,3 % (51 sur 3 862) dans le bras acide zolédronique et 0,6 % (22 sur 3 852) dans le bras placebo. Le déséquilibre observé dans cette étude n'a pas été observé dans d'autres études avec l'acide zolédronique, y compris celles avec Zometa (acide zolédronique) 4 mg administré toutes les 3-4 semaines chez les patients traités en oncologie. Le mécanisme de l'augmentation de cette incidence des fibrillations auriculaires dans cette seule étude clinique n'est pas connu.

Réaction de phase aiguë

Cet effet indésirable consiste en une constellation de symptômes qui incluent fièvre, myalgies, céphalées, douleurs des extrémités, nausées, vomissements, diarrhée, arthralgies et arthrite avec gonflement articulaire consécutif. Le délai d'apparition de ces symptômes est \leq 3 jours après perfusion de Zometa. L'ensemble de ces symptômes peut être présenté comme des symptômes « pseudo-grippaux » ou « post-dose ».

Fractures atypiques du fémur

Après la commercialisation, les effets indésirables suivant ont été rapportés (fréquence rare) : fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effets indésirables de classe des bisphosphonates).

Effets indésirables liés à l'hypocalcémie

L'hypocalcémie est un risque important identifié avec Zometa dans ses indications approuvées. La revue des cas d'hypocalcémie issus des essais cliniques et des cas d'hypocalcémie rapportés depuis la mise sur le marché apporte suffisamment de preuves pour établir le lien entre le traitement par Zometa, la survenue d'une hypocalcémie et l'apparition d'une arythmie cardiaque secondaire. De même, il existe des preuves d'une association entre l'hypocalcémie et des effets neurologiques secondaires rapportés dans ces cas, incluant : convulsions, hypoesthésie et tétanie (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'expérience clinique d'un surdosage aigu de Zometa est limitée. L'administration par erreur de doses d'acide zolédronique allant jusqu'à 48 mg a été rapportée. Les patients qui ont reçu des doses supérieures à celles recommandées (voir rubrique 4.2) doivent être surveillés attentivement étant donné qu'une altération de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale) et des anomalies des électrolytes sériques (incluant le calcium, le phosphore et le magnésium) ont été observées. En présence d'une hypocalcémie, des perfusions de gluconate de calcium doivent être administrées en fonction de la nécessité clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour le traitement de maladies osseuses, bisphosphonate, Code ATC : M05BA08

L'acide zolédronique appartient à la classe des bisphosphonates et agit principalement sur l'os. Il inhibe la résorption ostéoclastique osseuse.

L'action sélective des bisphosphonates sur l'os découle de leur forte affinité pour l'os minéralisé mais le mécanisme moléculaire précis, menant à l'inhibition de l'activité ostéoclastique n'est pas encore élucidé. Dans les études à long terme menées chez l'animal, l'acide zolédronique inhibe la résorption osseuse sans effet défavorable sur la formation, la minéralisation ou les propriétés mécaniques de l'os.

En plus d'être un puissant inhibiteur de la résorption osseuse, l'acide zolédronique possède également plusieurs propriétés antitumorales qui pourraient contribuer à son efficacité globale dans le traitement de la maladie métastatique osseuse. Les propriétés suivantes ont été démontrées dans des études pré-cliniques :

- *In vivo* : inhibition de la résorption ostéoclastique osseuse qui altère le microenvironnement médullaire, le rendant moins favorable à la croissance des cellules tumorales, activité anti-angiogénique et activité antalgique
- *In vitro* : inhibition de la prolifération ostéoblastique, activité cytostatique directe et pro-apoptotique sur les cellules tumorales, effet cytostatique synergique en association à d'autres médicaments anti-cancéreux, activité anti-adhésion/invasion cellulaire.

Résultats des études cliniques dans la prévention des complications osseuses chez des patients atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse :

La première étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo comparait 4 mg d'acide zolédronique au placebo dans la prévention des complications osseuses (Skeletal Related Events : SREs) chez des patients présentant un cancer de la prostate. L'acide zolédronique 4 mg a réduit

significativement la proportion de patients présentant au moins une complication osseuse (SRE), a retardé le délai médian de survenue de la première complication osseuse de plus de 5 mois et a réduit l'incidence annuelle de complications osseuses par patient (taux de morbidité osseuse). L'analyse des « événements multiples » a montré une réduction de 36 % du risque de développer des SREs dans le groupe acide zolédronique en comparaison avec le groupe placebo. Les patients ayant reçu 4 mg d'acide zolédronique ont rapporté moins d'augmentation de la douleur que ceux ayant reçu le placebo avec des différences significatives à 3, 9, 21 et 24 mois. Il y a eu moins de patients traités par l'acide zolédronique 4 mg qui ont souffert de fractures pathologiques. Les effets du traitement étaient moins prononcés chez les patients présentant des lésions blastiques. Les résultats d'efficacité sont rapportés dans le Tableau 3.

Dans une seconde étude comprenant des tumeurs solides autres que le cancer du sein ou le cancer de la prostate, l'acide zolédronique 4 mg a réduit significativement la proportion de patients avec au moins une SRE, a retardé le délai médian de survenue de la première complication osseuse de plus de 2 mois, et a réduit le taux de morbidité osseuse. L'analyse des « événements multiples » a montré une réduction de 30,7 % du risque de développer des SREs dans le groupe acide zolédronique en comparaison avec le placebo. Les résultats d'efficacité sont rapportés dans le Tableau 4.

Tableau 3 Résultats d'efficacité (Patients présentant un cancer de la prostate et recevant une hormonothérapie)

	<u>Toute complication osseuse (TIH incluse)</u>		<u>Fractures*</u>		<u>Radiothérapie osseuse</u>	
	Acide zolédronique 4 mg	Placebo	Acide zolédronique 4 mg	Placebo	Acide zolédronique 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Proportion de patients avec complications osseuses (%)	38	49	17	25	26	33
Valeur p	0,028		0,052		0,119	
Médiane de survenue de la 1ère complication osseuse (jours)	488	321	NA	NA	NA	640
Valeur p	0,009		0,020		0,055	
Taux de morbidité osseuse	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Valeur p	0,005		0,023		0,060	
Réduction du risque de développer des complications osseuses (analyse des « événements multiples »)** (%)	36 %		NApp	NApp	NApp	NApp
Valeur p	0,002		NApp		NApp	

* Incluant les fractures vertébrales et non-vertébrales

** Prend en compte toutes les complications osseuses, aussi bien le nombre total que la durée entre chaque complication au cours de l'étude

NA = Non Atteint

NApp = Non Applicable

Tableau 4 Résultats d'efficacité (Patients présentant des tumeurs solides autres que cancer du sein ou cancer de la prostate)

	<u>Toute complication osseuse (TIH incluse)</u>		<u>Fractures*</u>		<u>Radiothérapie osseuse</u>	
	Acide zolédronique 4 mg	Placebo	Acide zolédronique 4 mg	Placebo	Acide zolédronique 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Proportion de patients avec complications osseuses (%)	39	48	16	22	29	34
Valeur p	0,039		0,064		0,173	
Médiane de survenue de la 1 ^{ère} complication osseuse (jours)	236	155	NA	NA	424	307
Valeur p	0,009		0,020		0,079	
Taux de morbidité osseuse	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Valeur p	0,012		0,066		0,099	
Réduction du risque de développer des complications osseuses (analyse des « événements multiples »)** (%)	30,7		NApp	NApp	NApp	NApp
Valeur p	0,003		NApp		NApp	

* Incluant les fractures vertébrales et non-vertébrales

** Prend en compte toutes les complications osseuses, aussi bien le nombre total que la durée entre chaque complication au cours de l'étude

NA = Non Atteint

NApp = Non Applicable

Dans une troisième étude de phase III, randomisée, en double aveugle, l'acide zolédronique 4 mg a été comparé à 90 mg de pamidronate administrés toutes les 3 à 4 semaines chez des patients ayant un myélome multiple ou un cancer du sein avec au moins une complication osseuse. Les résultats ont démontré que Zometa l'acide zolédronique 4 mg avait une efficacité comparable à 90 mg de pamidronate dans la prévention des complications osseuses. L'analyse des « événements multiples » a montré une réduction significative de 16 % du risque de développer des complications osseuses chez les patients traités par l'acide zolédronique 4 mg en comparaison avec ceux traités par le pamidronate. Les résultats d'efficacité sont rapportés dans le Tableau 5.

Tableau 5 Résultats d'efficacité (patients présentant un cancer du sein ou un myélome multiple)

	<u>Toute complication osseuse (TIH incluse)</u>		<u>Fractures*</u>		<u>Radiothérapie osseuse</u>	
	Acide zolédronique 4 mg	Pam 90 mg	Acide zolédronique 4 mg	Pam 90 mg	Acide zolédronique 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Proportion de patients avec complications osseuses (%)	48	52	37	39	19	24
Valeur p	0,198		0,653		0,037	
Médiane de survenue de la 1ère complication osseuse (jours)	376	356	NA	714	NA	NA
Valeur p	0,151		0,672		0,026	
Taux de morbidité osseuse	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Valeur p	0,084		0,614		0,015	
Réduction du risque de développer des complications osseuses (analyse des « événements multiples »)** (%)	16	-	NApp	NApp	NApp	NApp
Valeur p	0,030		NApp		NApp	

* Incluant les fractures vertébrales et non-vertébrales

** Prend en compte toutes les complications osseuses, aussi bien le nombre total que la durée entre chaque complication au cours de l'étude

NA = Non Atteinte

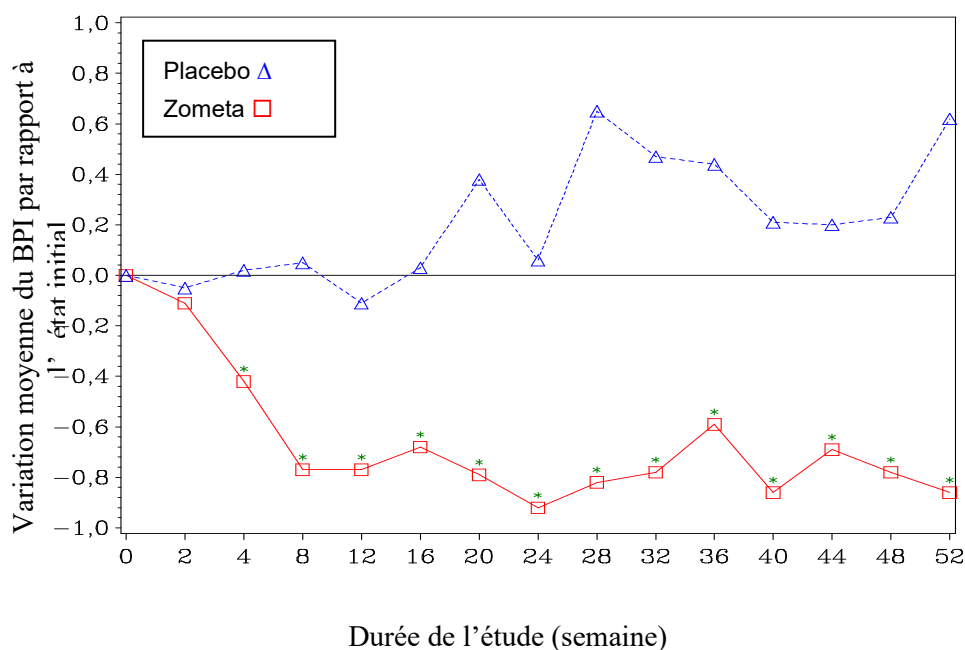
NApp = Non Applicable

L'acide zolédronique 4 mg a aussi été étudié dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, chez 228 patients avec métastases osseuses documentées provenant d'un cancer du sein, pour évaluer l'effet de l'acide zolédronique 4 mg sur l'incidence des complications osseuses (Skeletal Related Events : SREs) (déterminée comme le rapport du nombre total de SREs (excluant l'hypercalcémie et ajusté en fonction des fractures antérieures), sur le temps d'exposition au risque. Les patients recevaient 4 mg d'acide zolédronique ou du placebo toutes les 4 semaines pendant une année. La répartition des patients entre le groupe traité par l'acide zolédronique et le groupe placebo était homogène.

L'incidence des SREs (complication/année-patient) était de 0,628 pour l'acide zolédronique et 1,096 pour le placebo. La proportion de patients avec au moins une SRE (excluant l'hypercalcémie) était de 29,8 % dans le groupe traité par l'acide zolédronique versus 49,6 % pour le groupe placebo (p=0,003). Le temps médian d'apparition de la première SRE n'était pas encore atteint dans le groupe acide zolédronique à la fin de l'étude et était significativement prolongé par comparaison au placebo (p=0,007). Dans une analyse d'événements multiples, l'acide zolédronique 4 mg a réduit le risque de SREs de 41 % par comparaison au placebo (risque relatif = 0,59, p=0,019).

Dans le groupe acide zolédronique, une amélioration statistiquement significative du score de douleur (utilisation de la « Brief Pain Inventory » (BPI)) a été observée à 4 semaines et à tous les moments ultérieurs de l'étude, en comparaison au placebo (figure 1). Le score de douleur avec l'acide zolédronique était constamment inférieur à celui observé à l'état initial et il était accompagné d'une tendance à la réduction du score d'analgésie.

Figure 1 Variations moyennes du score de douleur BPI par rapport à l'état initial. Pour la comparaison des traitements (4 mg d'acide zolédronique versus placebo) les différences statistiquement significatives sont annotées d'un astérisque (*p<0,05)



Etude CZOL446EUS122/SWOG

L'objectif principal de cette étude observationnelle était d'estimer l'incidence cumulative de l'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) à 3 ans chez des patients cancéreux atteints de cancer avec métastases osseuses recevant de l'acide zolédronique. La thérapie d'inhibition des ostéoclastes, d'autres thérapies contre le cancer, et les soins dentaires ont été effectués conformément à la situation clinique afin de représenter au mieux les soins académiques et communautaires. Un bilan bucco-dentaire a été recommandé mais n'était pas obligatoire.

Parmi les 3491 patients évaluables, 87 cas de diagnostic d'ONM ont été confirmés. L'incidence cumulée globale estimée des ONM confirmées à 3 ans était de 2,8% (IC à 95% : 2,3-3,5%). Les taux étaient de 0,8% à l'année 1 et de 2,0% à l'année 2. Les taux d'ONM confirmées à 3 ans étaient plus élevés chez les patients atteints d'un myélome (4,3%) et plus faibles chez les patients atteints d'un cancer du sein (2,4%). Les cas d'ONM confirmées étaient significativement plus importants sur le plan statistique chez les patients atteints de myélome multiple (p=0,03) que les autres cancers combinés.

Résultats des études cliniques dans le traitement des hypercalcémies induites par les tumeurs (TIH)

Les études cliniques dans l'hypercalcémie induite par des tumeurs (TIH) ont démontré que l'effet de l'acide zolédronique est caractérisé par une baisse de la calcémie et de l'excrétion urinaire de calcium. Dans les études phase I de recherche de doses, chez des patients présentant une hypercalcémie légère à modérée secondaire à des tumeurs (TIH), les doses efficaces testées ont été approximativement de 1,2 à 2,5 mg.

Pour évaluer les effets de 4 mg d'acide zolédronique par rapport à 90 mg de pamidronate, les résultats de deux études pivots multicentriques chez des patients ayant une TIH ont été combinés dans une analyse préalablement programmée. Il a été observé une normalisation de la calcémie corrigée plus rapide au 4ème jour avec 8 mg d'acide zolédronique et au 7ème jour avec 4 mg et 8 mg d'acide

zolédronique. Les taux de réponse suivants ont été observés :

Tableau 6 Pourcentage de patients ayant une réponse complète par jour dans les études TIH combinées

	4 ^e jour	7 ^e jour	10 ^e jour
Acide zolédronique 4 mg (n=86)	45,3 % (p=0,104)	82,6 % (p=0,005)*	88,4 % (p=0,002)*
Acide zolédronique 8 mg (n=90)	55,6 % (p=0,021)*	83,3 % (p=0,010)*	86,7 % (p=0,015)*
Pamidronate 90 mg (n=99)	33,3 %	63,6 %	69,7 %
*valeurs p comparées au pamidronate.			

Le délai médian de normalisation de la calcémie a été de 4 jours. Le délai médian avant la rechute (réaugmentation de la calcémie corrigée en fonction de l'albumine \geq à 2,9 mmol/l) a été de 30 à 40 jours pour les patients traités par l'acide zolédronique versus 17 jours pour ceux traités par 90 mg de pamidronate (p = 0,001 pour 4 mg et p = 0,007 pour 8 mg). Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux doses d'acide zolédronique.

Dans les études cliniques, 69 patients qui ont rechuté ou qui étaient réfractaires au traitement initial (acide zolédronique 4 mg, 8 mg ou pamidronate 90 mg) ont été traités une seconde fois avec 8 mg d'acide zolédronique. Le taux de réponse chez ces patients était environ de 52 %. Puisque ces patients ont été traités de nouveau uniquement par 8 mg d'acide zolédronique, il n'y a pas de données disponibles qui permettent de comparer avec la dose de 4 mg.

Dans les études cliniques réalisées chez des patients avec hypercalcémie induite par des tumeurs, le profil global de tolérance dans les trois groupes de traitement (acide zolédronique 4 mg et 8 mg et pamidronate 90 mg) était similaire en nature et en sévérité.

Population pédiatrique

Résultats des études cliniques dans le traitement de l'ostéogénèse imparfaite sévère chez les enfants âgés de 1 à 17 ans

Les effets de l'acide zolédronique administré par voie intraveineuse chez l'enfant (âgé de 1 à 17 ans) atteint d'ostéogénèse imparfaite sévère (types I, III, et IV) ont été comparés avec le pamidronate administré par voie intraveineuse dans une étude internationale, multicentrique, randomisée et en ouvert avec respectivement 74 et 76 patients dans chaque groupe de traitement. La durée du traitement était de 12 mois précédée d'une période de sélection de 4 à 9 semaines pendant laquelle une supplémentation en vitamine D et en calcium a été administrée pendant au moins 2 semaines. Dans le programme clinique, les patients âgés de 1 à 3 ans recevaient 0,025 mg/kg d'acide zolédronique (jusqu'à une dose unique maximale de 0,35 mg) tous les 3 mois et les patients âgés de 3 à 17 ans recevaient 0,05 mg/kg d'acide zolédronique (jusqu'à une dose unique maximale de 0,83 mg) tous les 3 mois. Une étude d'extension a été menée afin d'examiner la tolérance générale et rénale à long terme de l'acide zolédronique une ou deux fois par an sur une période d'extension de 12 mois de traitement chez les enfants ayant reçu un an de traitement soit par l'acide zolédronique soit par le pamidronate dans l'étude principale.

L'objectif principal de l'étude était le pourcentage de changement de la Densité Minérale Osseuse (DMO) au col fémoral après 12 mois de traitement. Les effets estimés des traitements sur la DMO étaient similaires mais le design de l'essai n'était pas suffisamment robuste pour établir la non infériorité d'efficacité de l'acide zolédronique. En particulier, il n'était pas clairement démontré l'efficacité sur des fractures ou sur la douleur. Des fractures des os longs des extrémités inférieures ont été rapportées chez approximativement 24 % (fémur) et 14 % (tibia) des patients traités par l'acide zolédronique contre 12 % et 5 % des patients traités par le pamidronate atteints d'ostéogénèse imparfaite sévère, sans tenir compte du type de maladie et de la causalité mais l'incidence moyenne des fractures était comparable chez les patients traités par l'acide zolédronique et chez ceux traités par le pamidronate : 43 % (32/74) contre 41 % (31/76). L'interprétation du risque de fracture est

compromis par le fait que les fractures sont des événements indésirables fréquents chez les patients atteints d'ostéogenèse imparfaite sévère, du fait de la maladie.

Le type d'événements indésirables observés dans cette population était généralement similaire avec ceux précédemment observés chez les adultes ayant un cancer des os avancé (voir rubrique 4.8). Les réactions indésirables présentées dans le Tableau 7, sont classées par ordre de fréquence décroissante en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 7 Réactions indésirables observées chez l'enfant atteint d'ostéogenèse imparfaite sévère

<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquent	Céphalée
<i>Affections cardiaques</i>	Fréquent	Tachycardie
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Fréquent	rhino-pharyngite
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Très fréquent Fréquent	Nausées, vomissements Douleurs abdominales
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Fréquent	Douleurs des extrémités, arthralgies, douleurs musculo-squelettiques
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Très fréquent Fréquent	Fièvre, fatigue Réaction de phase aiguë, douleurs
<i>Investigations</i>	Très fréquent Fréquent	Hypocalcémie Hyphosphatémie

¹ Les réactions indésirables apparaissant avec des fréquences $< 5\%$ ont été médicalement évaluées et il a été montré que ces cas sont en accord avec le profil de sécurité d'emploi bien établi de Zometa (voir rubrique 4.8).

Chez l'enfant atteint d'ostéogenèse imparfaite sévère, l'acide zolédronique semble être associé à des risques plus prononcés de réaction de phase aiguë, d'hypocalcémie ou de tachycardie inexpliquée, en comparaison au pamidronate, mais cette différence diminue après plusieurs perfusions.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'acide zolédronique dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs et dans la prévention des complications osseuses chez des patients atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Des perfusions uniques et multiples de 5 et 15 minutes de 2, 4, 8 et 16 mg d'acide zolédronique chez 64 patients ayant des métastases osseuses ont fourni les données pharmacocinétiques suivantes, qui sont dose-indépendantes.

Après le début de la perfusion d'acide zolédronique, les concentrations plasmatiques de l'acide zolédronique ont augmenté rapidement pour atteindre leurs pics à la fin de la perfusion et pour ensuite diminuer rapidement à moins de 10 % du pic après 4 heures et à moins de 1 % du pic après 24 heures, avec une période prolongée ultérieure de concentration très basse, ne dépassant pas 0,1 % du pic avant la seconde perfusion d'acide zolédronique au jour 28.

L'acide zolédronique, administré par voie intraveineuse a une élimination triphasique : une disparition rapide biphasique de la circulation sanguine, avec des demi-vies de $t_{1/2\alpha}$ 0,24 et $t_{1/2\beta}$ 1,87 heure, suivie par une longue phase d'élimination avec une demi-vie d'élimination terminale de $t_{1/2\gamma}$ 146 heures. Il n'y a pas d'accumulation plasmatique d'acide zolédronique après administration de doses multiples tous les 28 jours. L'acide zolédronique n'est pas métabolisé et est excrété sous forme inchangée par voie rénale. Au-delà des 24 premières heures, 39 ± 16 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines, alors que la quantité restante est principalement liée au tissu osseux. A partir du tissu osseux, il est libéré très lentement dans la circulation systémique et éliminé par voie rénale. La clairance corporelle totale est de $5,04 \pm 2,5$ l/h, est indépendante de la dose et non affectée par le sexe, l'âge, la race et le poids corporel. L'augmentation de la durée de perfusion de 5 à 15 minutes a entraîné une réduction de 30 % de la concentration de l'acide zolédronique en fin de perfusion mais n'a pas modifié l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique par rapport au temps.

Comme cela est observé avec les autres bisphosphonates, la variabilité entre les patients des paramètres pharmacocinétiques de l'acide zolédronique est élevée.

Aucune donnée pharmacocinétique concernant l'acide zolédronique n'est disponible chez les patients ayant une hypercalcémie ou chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique. *In vitro*, l'acide zolédronique n'inhibe pas les isoenzymes humaines du cytochrome P450, il ne subit pas de biotransformation, et dans les études animales, moins de 3 % de la dose administrée sont retrouvés dans les fèces, suggérant l'absence de rôle significatif de la fonction hépatique dans la pharmacocinétique de l'acide zolédronique.

La clairance rénale de l'acide zolédronique était corrélée à la clairance de la créatinine, la clairance rénale représentant 75 ± 33 % de la clairance de la créatinine, qui atteint une moyenne de 84 ± 29 ml/min (extrêmes : 22 et 143 ml/min) chez 64 patients atteints d'un cancer. L'analyse de la population a montré que pour les patients ayant une clairance de la créatinine de 20 ml/min (insuffisance rénale sévère) ou de 50 ml/min (insuffisance rénale modérée), la clairance prédictive correspondante de l'acide zolédronique devrait être respectivement de 37 % ou de 72 %, de celle d'un patient ayant une clairance de la créatinine de 84 ml/min. Des données pharmacocinétiques encore limitées sont disponibles uniquement chez des patients avec une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min).

Dans une étude réalisée *in vitro*, l'acide zolédronique a montré une affinité faible pour les composants cellulaires du sang humain, avec un rapport moyen entre la concentration sanguine et la concentration plasmatique de 0,59 dans un intervalle de concentration compris entre 30 ng/ml et 5000 ng/ml. La liaison aux protéines plasmatiques est faible, avec une fraction libre allant de 60% à 2 ng/ml d'acide zolédronique à 77% à 2000 ng/ml d'acide zolédronique.

Populations particulières

Enfants

Les données limitées de pharmacocinétique chez l'enfant atteint d'ostéogénèse imparfaite sévère suggèrent que la pharmacocinétique de l'acide zolédronique chez l'enfant âgé de 3 à 17 ans est identique à celle de l'adulte à des taux similaires en mg/kg. L'âge, le poids, le sexe et la clairance de la créatinine semblent ne pas avoir d'effet sur l'exposition à l'acide zolédronique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité aiguë

La dose non létale la plus élevée en administration intraveineuse unique était de 10 mg/kg de poids corporel chez la souris et de 0,6 mg/kg chez le rat.

Toxicité subchronique et chronique

L'acide zolédronique a été bien toléré lorsqu'il a été administré par voie sous-cutanée chez le rat et par

voie intraveineuse chez le chien, à des doses inférieures ou égales à 0,02 mg/kg/j pendant 4 semaines. L'administration de 0,001 mg/kg/j par voie sous-cutanée chez le rat et de 0,005 mg/kg une fois tous les 2 à 3 jours par voie intraveineuse chez le chien sur une période de 52 semaines a été également bien tolérée.

Le résultat le plus fréquent dans les études à doses répétées est une augmentation de la spongiose primaire dans les métaphyses des os longs chez les animaux en cours de croissance à presque toutes les doses, un résultat qui reflète l'activité pharmacologique du produit sur la résorption osseuse.

Les marges de sécurité relatives aux effets rénaux étaient faibles dans les études animales d'administration répétée par voie parentérale et à long terme, mais les doses sans effets adverses observés (NOAEL) à dose unique (1,6 mg/kg) et à doses répétées sur un mois (0,06–0,6 mg/kg/j) n'ont pas montré d'effets rénaux à des doses équivalentes ou excédant la plus forte dose thérapeutique envisagée chez l'homme.

L'administration répétée à plus long terme de doses d'acide zolédronique voisines de la plus forte dose thérapeutique envisageable chez l'homme, a produit des effets toxiques sur d'autres organes incluant le tractus gastrointestinal, le foie, la rate, les poumons, et au niveau du site d'injection IV.

Toxicité sur la reproduction

L'acide zolédronique est tératogène chez le rat par voie sous-cutanée à des doses $\geq 0,2$ mg/kg. Bien qu'aucun effet tératogène ou fœtotoxique n'ait été observé chez le lapin, une toxicité maternelle a été mise en évidence. Une dystocie a été observée chez le rat à la plus faible dose testée (0,01 mg/kg de poids corporel).

Mutagenèse et potentiel cancérigène

L'acide zolédronique ne s'est pas révélé mutagène au cours des tests de mutagenèse, et les études de cancérogenèse n'ont pas mis en évidence de potentiel carcinogène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Citrates de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mis en contact avec des solutions contenant du calcium et il ne doit être mélangé ou administré avec aucun autre produit dans la même ligne de perfusion.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert : 3 ans.

Après ouverture : d'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Dans le cas où elle ne serait pas utilisée immédiatement, la durée et les conditions de stockage avant utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 h entre 2°C et 8°C. La solution réfrigérée doit ensuite revenir à température ambiante avant l'administration.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

100 ml de solution dans un flacon en plastique transparent, incolore (polymère cyclo-oléfinique) fermé avec un bouchon en caoutchouc bromobutyle recouvert d'un polymère de fluorocarbène et une capsule flip-off en aluminium/polypropylène.

Conditionnements unitaires contenant 1 flacon.

Conditionnements multiples contenant 4 (4x 1) ou 5 (5x 1) flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Des informations supplémentaires sur la manipulation de Zometa, incluant la préparation des réductions de doses, en utilisant Zometa, flacon prêt à l'emploi sont fournies en rubrique 4.2.

La préparation doit se faire dans des conditions aseptiques. Réservé à un usage unique.

Seule une solution sans particule et sans coloration doit être utilisée.

Il est rappelé aux professionnels de santé que tout produit non utilisé ne doit pas être jeté au tout-à-l'égout.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlande

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/176/007-9

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 mars 2001

Date du dernier renouvellement : 20 mars 2006