MONOGRAPHIE DE PRODUIT

[Pr]TARO-ZOLEDRONIC ACID

(Acide zolédronique injectable)

Acide zolédronique à 5 mg/100 mL (sous forme de monohydrate d'acide zolédronique)
Solution stérile prête à l'emploi pour perfusion intraveineuse

Régulateur du métabolisme osseux

Taro Pharmaceuticals Inc.
130 East Drive,
Brampton (Ontario) Canada
L6T 1C1

Date de révision :
16 octobre 2014

Numéro de contrôle : 177410

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ…3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT..... 3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS 4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 4
EFFETS INDÉSIRABLES 11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 27
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION 28
SURDOSAGE 30
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 31
STABILITÉ ET CONSERVATION 34
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....35
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 35

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... 36
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES..... 36
ESSAIS CLINIQUES.....37
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE..... 55
TOXICOLOGIE 56
RÉFÉRENCES 65

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....67

[Pr]TARO-ZOLEDRONIC ACID

(Acide zolédronique injectable)
Acide zolédronique à 5 mg/100 mL (sous forme de monohydrate d'acide zolédronique)
Solution stérile prête à l'emploi pour perfusion intraveineuse

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	5 mg/100 mL[†] **(0,05 mg/mL)**	mannitol, citrate de sodium et eau pour injection

[†] Un flacon de 100 mL de solution contient 5,330 mg de monohydrate d'acide zolédronique, soit l'équivalent de 5 mg d'acide zolédronique sous forme anhydre.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TARO-ZOLEDRONIC ACID (acide zolédronique à 5 mg/100 mL) est indiqué pour :

- le traitement de l'ostéoporose postménopausique, administré 1 fois l'an en perfusion intraveineuse, afin de réduire la fréquence des fractures de la hanche et des fractures vertébrales et non vertébrales;

- le traitement de l'ostéoporose chez l'homme, administré 1 fois l'an en perfusion intraveineuse, en vue d'augmenter la densité minérale osseuse;

- le traitement et la prévention de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes, administré 1 fois l'an en perfusion intraveineuse, en vue d'augmenter la densité minérale osseuse;

- la prévention de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes atteintes d'ostéopénie, administré en perfusion intraveineuse unique;

- le traitement de la maladie osseuse de Paget chez l'homme et la femme, administré en dose unique pour perfusion intraveineuse. Le traitement est indiqué chez les patients atteints de la maladie osseuse de Paget qui présentent une hausse du taux de phosphatases alcalines sériques (PAS) égale à au moins deux fois la limite supérieure de l'intervalle des valeurs normales de référence à un âge donné, ou chez les patients qui sont symptomatiques ou encore chez ceux à risque de complications de leur maladie, afin d'entraîner une rémission (retour des phosphatases alcalines sériques à un taux normal). L'efficacité de TARO-ZOLEDRONIC ACID est basée sur les taux de phosphatases alcalines sériques (PAS).

Personnes âgées (> 65 ans) :

De façon générale, aucune différence liée à l'âge n'a été observée au chapitre de l'efficacité et de l'innocuité (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Populations particulières**).

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité chez l'enfant et l'adolescent en période de croissance n'ont pas été établies. TARO-ZOLEDRONIC ACID ne doit pas être administré à cette population de patients.

Importantes restrictions d'emploi :

La durée d'emploi optimale n'a pas été établie. Il convient de réévaluer périodiquement la nécessité de poursuivre le traitement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à ce médicament, à tout ingrédient de la préparation ou à tout autre bisphosphonate ou composant du contenant. Pour en connaître la liste complète, voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie.

- Insuffisance rénale grave, définie par une clairance de la créatinine < 35 mL/min, et signes d'insuffisance rénale aiguë – ces patients présentent un risque accru d'insuffisance rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

- Grossesse et allaitement

- Hypocalcémie non corrigée au moment de la perfusion

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les patients traités par TARO-ZOLEDRONIC ACID ne doivent pas suivre conjointement un traitement par d'autres médicaments contenant de l'acide zolédronique.

Les patients traités par TARO-ZOLEDRONIC ACID ne doivent pas suivre conjointement un traitement par d'autres bisphosphonates.

Les patients doivent être suffisamment hydratés avant l'administration de TARO-ZOLEDRONIC ACID, surtout s'ils sont âgés ou s'ils prennent des diurétiques.

Durée de la perfusion

La perfusion de TARO-ZOLEDRONIC ACID (acide zolédronique à 5 mg/100 mL en dose unique) doit durer **au moins 15 minutes**.

Système cardiovasculaire

Fibrillation auriculaire
On a signalé des cas de fibrillation auriculaire graves pendant le traitement par l'acide zolédronique.

La fibrillation auriculaire peut survenir en tout temps durant le traitement.

Au cours d'une étude de 3 ans dans l'ostéoporose postménopausique (essai HORIZON-PFT), la fréquence globale de fibrillation auriculaire a été de 2,5 % (96 patientes sur 3862) et de 1,9 % (75 patientes sur 3852) chez les patientes recevant l'acide zolédronique à raison d'une dose annuelle de 5 mg et le placebo, respectivement. La fréquence des cas de fibrillation auriculaire constituant un effet indésirable grave a été de 1,3 % (51 patientes sur 3862) et de 0,6 % (22 patientes sur 3852) chez les patientes recevant l'acide zolédronique et le placebo, respectivement. Au cours de l'étude de 2 ans sur l'ostéoporose masculine, la fréquence globale de fibrillation auriculaire a été de 3,3 % (5 patients sur 153) chez les patients traités par l'acide zolédronique comparativement à 2 % (3 patients sur 148) chez les patients traités par l'alendronate. La fréquence de la fibrillation auriculaire en tant qu'effet indésirable grave a été de 0 % chez les patients traités par l'acide zolédronique comparativement à 0,7 % (1 patient sur 148) chez les patients traités par l'alendronate. Lors de l'étude de 1 an sur l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes, la fréquence globale de fibrillation auriculaire s'est établie à 0,7 % (3 patients sur 416) chez les patients traités par l'acide zolédronique comparativement à 0,0 % (0 patient sur 417) pour les patients sous risédronate. La fréquence de la fibrillation auriculaire en tant qu'effet indésirable grave a été de 0 %, tant chez les patients traités par l'acide zolédronique que chez ceux ayant reçu le risédronate. Une telle fréquence accrue de fibrillation auriculaire n'a été observée durant aucun autre essai clinique portant sur l'acide zolédronique, incluant les études menées chez des patientes ayant subi une fracture de la hanche (essai HORIZON-RFT) et celles portant sur le traitement de la maladie osseuse de Paget ou la prévention de l'ostéoporose postménopausique. L'origine de cette fréquence accrue de fibrillation auriculaire est inconnue.

Accident vasculaire cérébral
Des accidents vasculaires cérébraux graves, parfois suivi du décès du patient, ont été signalés pendant le traitement par l'acide zolédronique.

Les signes et symptômes d'un accident vasculaire cérébral peuvent apparaître en tout temps durant le traitement.

Système endocrinien et métabolisme

Hypocalcémie
Il est recommandé de mesurer le taux sérique de calcium et de vitamine D de tous les patients avant de leur administrer TARO-ZOLEDRONIC ACID (p. ex., lors de leur examen annuel).

Une hypocalcémie préexistante doit être traitée par l'administration adéquate de calcium et de vitamine D avant l'instauration du traitement par TARO-ZOLEDRONIC ACID (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Les autres troubles du métabolisme minéral (p. ex., hypoparathyroïdie, chirurgie thyroïdienne ou parathyroïdienne, malabsorption intestinale du calcium) doivent également faire l'objet d'un traitement efficace.

Il est vivement conseillé que les patients reçoivent un supplément adéquat de calcium et de vitamine D. Tous les patients doivent être informés de l'importance des suppléments de calcium et de vitamine D pour maintenir une calcémie normale et être sensibilisés aux symptômes de l'hypocalcémie. L'apport quotidien recommandé de suppléments de vitamine D doit être déterminé par le médecin traitant en fonction des besoins du patient. Dans l'étude sur l'ostéoporose postménopausique (HORIZON-PFT), les patients ont reçu quotidiennement des suppléments de calcium élémentaire à raison de 1000 à 1500 mg et de vitamine D à raison de 400 à 1200 UI.

Fonction rénale

L'emploi de TARO-ZOLEDRONIC ACID chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 35 mL/min) et ceux qui présentent des signes d'insuffisance rénale aiguë est contre-indiqué, en raison d'un risque accru d'insuffisance rénale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). L'acide zolédronique a été associé à un dysfonctionnement rénal se manifestant par une détérioration de la fonction rénale et par une insuffisance rénale aiguë (voir **EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques et Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**). Une insuffisance rénale a été observée après l'administration de TARO-ZOLEDRONIC ACID, y compris à l'issue d'une seule administration. Des cas d'insuffisance rénale ayant nécessité une dialyse ou ayant entraîné la mort sont survenus, en particulier chez des patients qui avaient des antécédents d'insuffisance rénale ou d'autres facteurs de risque, parmi lesquels figuraient l'âge avancé, la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques, la prise concomitante de diurétiques (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**) ou la déshydratation survenant après l'administration de TARO-ZOLEDRONIC ACID. Le risque peut être accru en raison de l'insuffisance rénale sous-jacente et de la déshydratation consécutive à la fièvre, à la sepsie, à des pertes gastro-intestinales, à un traitement diurétique, à l'âge avancé, etc. (***voir Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit***). Après la commercialisation du médicament, on a observé des cas d'insuffisance rénale aiguë chez des patients qui ne présentaient aucun facteur de risque sous-jacent d'insuffisance rénale. L'insuffisance rénale peut mener à l'exposition accrue à des médicaments concomitants et/ou à leurs métabolites principalement excrétés par voie rénale (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Les précautions suivantes doivent être prises afin de réduire au minimum le risque d'effets indésirables touchant l'appareil rénal :

- La clairance de la créatinine doit être calculée en fonction du poids corporel du patient, à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault, avant l'administration de chaque dose de TARO-ZOLEDRONIC ACID. La hausse passagère du taux de créatinine sérique peut être plus marquée chez les patients dont la fonction rénale est altérée. On doit procéder à la surveillance intérimaire de la clairance de la créatinine chez les patients qui présentent des

facteurs de risque.

- TARO-ZOLEDRONIC ACID doit être utilisé avec prudence chez les patients qui reçoivent en concomitance d'autres produits médicinaux pouvant avoir des effets sur leur fonction rénale (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). On doit surveiller la clairance de la créatinine chez les patients qui présentent un risque élevé d'insuffisance rénale aiguë et qui prennent des médicaments concomitants principalement excrétés par voie rénale.
- Les patients doivent être suffisamment hydratés avant l'administration de TARO-ZOLEDRONIC ACID, surtout s'ils sont âgés ou s'ils prennent des diurétiques. Le jour de la perfusion, il est recommandé que les patients mangent et boivent normalement. Ils doivent notamment boire au moins 2 verres de liquide (500 mL ou 2 tasses) - de l'eau, par exemple - avant et après l'administration de TARO-ZOLEDRONIC ACID (voir **Renseignements destinés au patient**).
- On ne doit pas administrer plus de 5 mg de TARO-ZOLEDRONIC ACID en une seule dose, et la durée de la perfusion ne doit pas être inférieure à 15 minutes (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Ostéonécrose de la mâchoire

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont rarement été signalés chez les patientes ménopausées atteintes d'ostéoporose recevant de l'acide zolédronique ou d'autres bisphosphonates par voie orale ou intraveineuse. L'étiologie et la pathogenèse de l'affection qui porte actuellement le nom d'« ostéonécrose de la mâchoire » sont inconnues. L'affection ne débute d'ailleurs pas nécessairement dans l'os. Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été signalés chez des patients atteints de cancer qui recevaient des traitements comprenant des bisphosphonates, comme l'acide zolédronique. Un grand nombre de ces patients suivaient également une chimiothérapie et prenaient des corticostéroïdes. La majorité des cas rapportés ont été associés à des interventions dentaires invasives, comme un traitement de canal ou une extraction dentaire. De nombreux cas présentaient des symptômes d'infection locale comprenant une ostéomyélite. Il n'a pas été établi de lien de causalité entre l'utilisation des bisphosphonates et l'ostéonécrose de la mâchoire.

Il convient de procéder à un examen dentaire de routine et de pratiquer toutes les interventions dentaires préventives qui s'imposent avant le traitement par TARO-ZOLEDRONIC ACID, chez les patients présentant des facteurs de risque possibles (p. ex., cancer, chimiothérapie, radiothérapie de la tête et du cou, prise de corticostéroïdes, mauvaise hygiène buccale). Au cours du traitement, les patients doivent éviter, dans la mesure du possible, de subir des interventions dentaires invasives mais doivent continuer de se soumettre à un nettoyage dentaire régulier et avoir une bonne hygiène buccale. Dans le cas des patients qui doivent subir une intervention dentaire, on ne dispose d'aucune donnée suggérant que l'interruption du traitement par les bisphosphonates diminue le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Chez les patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire pendant un traitement par des bisphosphonates, la chirurgie dentaire peut exacerber leur état. Le médecin traitant doit se fier à son jugement clinique pour établir un plan de traitement en fonction de l'évaluation des risques par rapport aux bienfaits chez chaque patient.

Douleur musculosquelettique

L'expérience acquise après la commercialisation des bisphosphonates administrés à raison de

doses multiples, incluant l'acide zolédronique injectable, a révélé des cas de douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires graves pouvant être parfois invalidantes chez des patients. Le temps d'apparition de ces symptômes varie de un jour à plusieurs mois suivant l'administration du médicament. Un sous-ensemble de patients ont vu leurs symptômes réapparaître lorsqu'ils ont repris le même médicament ou un autre bisphosphonate.

Fractures atypiques de la diaphyse fémorale et sous-trochantériques : On a signalé la survenue de fractures atypiques ou par traumatisme de faible intensité de la diaphyse fémorale chez des patients traités par des bisphosphonates. Ces fractures peuvent toucher n'importe quelle partie de la diaphyse fémorale, entre la base du petit trochanter et la portion supérieure de l'apophyse sus-épitrochléenne. Elles sont soit transverses, soit obliques courtes, sans signe de comminution. Dans la majorité des cas de fracture atypique du fémur, le traumatisme de la région affectée est minime, voire nul. Ces fractures peuvent être bilatérales, et bien des patients se plaignent d'une douleur prodromique (douleur sourde et persistante dans la cuisse) au cours des semaines ou des mois qui précèdent la survenue d'une fracture complète. Chez certains, la consolidation de ces fractures s'est révélée médiocre. On doit soupçonner l'existence d'une fracture atypique chez tout patient ayant été exposé à des bisphosphonates qui signale une douleur à la cuisse ou à l'aine, et procéder à une évaluation visant à écarter la présence d'une fracture partielle du fémur. Il faut également vérifier s'il y a fracture du membre controlatéral. Il convient d'envisager l'interruption du traitement, selon le rapport des risques et des bienfaits. Bien qu'un lien de causalité n'ait pas été établi, le rôle des bisphosphonates dans la survenue de telles fractures ne peut être écarté.

Appareil respiratoire

Des cas de bronchoconstriction ont été signalés chez des patients sensibles à l'AAS (acide acétylsalicylique) traités par des bisphosphonates, mais aucun cas n'a été observé dans les études cliniques menées sur l'acide zolédronique injectable. Il faut faire preuve de prudence lorsque TARO-ZOLEDRONIC ACID est administré à des patients sensibles à l'AAS.

Troubles oculaires

Des patients traités par l'acide zolédronique injectable ont signalé les troubles oculaires suivants : conjonctivite, uvéite, épisclérite, iritis, sclérite et inflammation orbitaire. Advenant tout trouble oculaire autre qu'une conjonctivite non compliquée, le patient doit être adressé à un ophtalmologiste aux fins d'une évaluation. Il peut être nécessaire de mettre fin au traitement.

Fonction sexuelle et reproduction

Fertilité : On a constaté une baisse de la fertilité chez des rates qui avaient reçu 0,1 mg/kg/jour d'acide zolédronique par voie sous-cutanée. On ne dispose pas de données sur la fertilité chez l'être humain.

Populations particulières

Femmes enceintes : TARO-ZOLEDRONIC ACID est contre-indiqué pendant la grossesse (voir **CONTRE-INDICATIONS**), car l'acide zolédronique peut occasionner des anomalies fœtales lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Dans des études sur la fonction reproductive menées chez le rat gravide, l'administration de doses sous-cutanées équivalentes à 2,0 ou 4,5 fois l'exposition générale chez l'homme (une dose i.v. de 5 mg fondée sur une comparaison d'ASC)

a entraîné des pertes avant et après implantation, une diminution du nombre de fœtus viables et des malformations fœtales squelettiques, viscérales et externes. On n'a pas établi en quoi des variables comme le temps écoulé entre l'arrêt du traitement par le bisphosphonate et la conception, le type de bisphosphonate utilisé et la voie d'administration influent sur ce risque.

Il n'existe aucune étude de l'acide zolédronique chez la femme enceinte. Si la patiente devient enceinte alors qu'elle prend ce médicament, elle doit être informée de sa nocivité fœtale potentielle. Les femmes en âge de procréer doivent être avisées d'éviter de devenir enceintes.

Emploi chez la mère qui allaite : Nous ne savons pas si TARO-ZOLEDRONIC ACID est excrété dans le lait maternel. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il ne doit pas être administré à une femme qui allaite.

Enfants (de moins de 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de TARO-ZOLEDRONIC ACID chez l'enfant n'ont pas été établies.

***Personnes âgées* (*de plus de 65 ans*) :** Au total, 4761 patients âgés d'au moins 65 ans, dont 2083 âgés d'au moins 75 ans, ont été traités par l'acide zolédronique injectable au cours des 2 essais dans l'ostéoporose (HORIZON-PFT et HORIZON-RFT). De façon générale, aucune différence d'efficacité ou d'innocuité n'a été observée entre ces patients et les patients moins âgés.

Dans le cadre de l'étude sur l'ostéoporose chez l'homme, 59 patients traités par l'acide zolédronique injectable (38,3 %) étaient âgés d'au moins 65 ans, et 24 d'entre eux (15,6 %) étaient âgés d'au moins 75 ans. De façon générale, aucune différence d'efficacité ou d'innocuité n'a été observée entre ces patients et les patients moins âgés.

Dans le cadre de l'étude sur l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes, 116 patients traités par l'acide zolédronique injectable (27,9 %) étaient âgés d'au moins 65 ans, et 29 d'entre eux (7,0 %) étaient âgés d'au moins 75 ans. De façon générale, aucune différence d'efficacité ou d'innocuité n'a été observée entre ces patients et les patients moins âgés.

Les études de phase III menées sur l'acide zolédronique injectable dans le traitement de la maladie osseuse de Paget ont porté sur 132 patients traités par l'acide zolédronique injectable âgés de 65 ans ou plus (75,5 %) et 68 patients âgés de 75 ans ou plus (37,4 %) traités par A l'acide zolédronique injectable. De façon générale, aucune différence d'efficacité ou d'innocuité n'a été observée entre ces patients et les patients moins âgés.

Renseignements destinés au patient

Les médecins doivent inciter leurs patients à lire les renseignements fournis à leur intention avant d'entamer le traitement par TARO-ZOLEDRONIC ACID (acide zolédronique à 5 mg/100 mL).

- TARO-ZOLEDRONIC ACID est administré sous la forme d'une perfusion intraveineuse (dans une veine) unique par une infirmière ou un médecin. La perfusion doit durer **au moins 15 minutes**.

- Avant de recevoir TARO-ZOLEDRONIC ACID, les patients doivent signaler à leur médecin s'ils souffrent de problèmes rénaux et quels médicaments ils prennent (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**, *Dysfonctionnement rénal*).
- TARO-ZOLEDRONIC ACID ne doit pas être administré conjointement aux patients qui prennent des médicaments contenant de l'acide zolédronique.
- TARO-ZOLEDRONIC ACID ne doit pas être administré à une femme enceinte, qui envisage de le devenir ou qui allaite (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Les patients qui ont subi une parathyroïdectomie ou une thyroïdectomie totale ou partielle, qui ont subi l'ablation d'un ou plusieurs segments de l'intestin ou qui sont incapables de prendre des suppléments de calcium doivent le signaler à leur médecin.
- Il est vivement conseillé que les patients reçoivent un supplément de calcium et de vitamine D suffisant pour maintenir un taux normal de calcium dans le sang. L'administration d'un supplément de calcium et de vitamine D est particulièrement importante les jours qui précèdent et qui suivent l'administration de TARO-ZOLEDRONIC ACID. L'apport quotidien recommandé de suppléments de vitamine D doit être déterminé par le médecin traitant en fonction des besoins du patient.
- Le jour de la perfusion, il est recommandé que les patients mangent et boivent normalement. Ils doivent notamment boire au moins 2 verres de liquide (500 mL ou 2 tasses) - de l'eau, par exemple - avant et après l'administration de TARO-ZOLEDRONIC ACID.
- Les patients doivent également connaître les effets indésirables les plus fréquents. Les patients peuvent présenter un ou plusieurs des effets secondaires suivants : fièvre et frissons, douleurs dans les muscles, les os ou les articulations, nausées, fatigue et céphalées. La plupart de ces effets sont d'intensité légère ou modérée et surviennent dans les 3 jours suivant la prise de TARO-ZOLEDRONIC ACID. Ils disparaissent habituellement dans les 3 jours suivant leur apparition, mais peuvent persister de 7 à 14 jours. L'incidence des symptômes post-dose dans les 3 jours suivant l'administration de TARO-ZOLEDRONIC ACID peut être réduite en administrant de l'acétaminophène ou de l'ibuprofène peu après l'administration de TARO-ZOLEDRONIC ACID.
- Certains patients ont présenté une hypocalcémie. L'hypocalcémie est généralement asymptomatique. Les symptômes peuvent néanmoins comprendre des engourdissements ou des picotements, surtout sur le pourtour de la bouche, et des spasmes ou des crampes musculaires. Les patients doivent consulter leur médecin sans tarder s'ils présentent des symptômes d'hypocalcémie après avoir reçu TARO-ZOLEDRONIC ACID (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).
- Les patients peuvent présenter une rougeur, un œdème ou une douleur au point de perfusion. Les patients peuvent présenter une rougeur, des démangeaisons ou une douleur oculaires.
- Des cas de douleur persistante et/ou de lésions de la bouche ou de la mâchoire qui refusaient de guérir ont été signalés. En présence de tels symptômes, le patient doit consulter son médecin ou son dentiste.
- Certains patients ont signalé une inflammation des yeux. Le cas échéant, le patient doit consulter son médecin.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Hypocalcémie : Il est recommandé de mesurer le taux de calcium et de vitamine D sériques avant d'administrer TARO-ZOLEDRONIC ACID chez tous les patients (p. ex., lors de l'examen annuel du patient). L'apport quotidien recommandé de suppléments de vitamine D doit être déterminé par le médecin traitant en fonction des besoins du patient.

Fonction rénale : La clairance de la créatinine doit être calculée avant l'administration de chaque dose de TARO-ZOLEDRONIC ACID. On doit procéder à la surveillance intérimaire de la clairance de la créatinine chez les patients qui présentent des facteurs de risque.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

- *Ostéoporose postménopausique*

Dans l'étude HORIZON-PFT, une étude multinationale de phase III, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo, menée chez 7736 femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique âgées de 65 à 89 ans (voir **ESSAIS CLINIQUES**), aucune différence significative n'a été observée au niveau de la survenue des effets indésirables graves en général, comparativement au placebo. La plupart des effets indésirables ont été légers ou modérés. L'étude a duré 3 ans durant lesquels 3862 patientes ont reçu l'acide zolédronique injectable et 3852, un placebo, à raison de 5 mg dans une solution de 100 mL administrée en une perfusion annuelle d'au moins 15 minutes, pour un total de 3 doses. Toutes les femmes ont reçu quotidiennement des suppléments de calcium élémentaire à raison de 1000 à 1500 mg et de vitamine D à raison de 400 à 1200 UI.

L'incidence de la mortalité toutes causes confondues a été de 3,4 % dans le groupe traité par l'acide zolédronique injectable et de 2,9 % dans celui ayant reçu le placebo. La fréquence des effets indésirables graves a été semblable entre les groupes de traitement, soit 29,2 % dans le groupe traité par l'acide zolédronique injectable et 30,1 % dans celui ayant reçu le placebo. Le pourcentage de patientes qui ont mis fin à leur participation à cause des effets indésirables a été de 2,1 % dans le groupe traité par l'acide zolédronique injectable et de 1,8 % dans celui ayant reçu le placebo. La fréquence des cas de fibrillation auriculaire constituant un effet indésirable grave a été de 1,3 % (51 patients sur 3862) et de 0,6 % (22 patients sur 3852) chez les patients recevant l'acide zolédronique injectable et le placebo, respectivement.

L'acide zolédronique injectable a été le plus souvent associé aux symptômes post-dose suivants : fièvre (18,1 %), myalgie (9,4 %), symptômes pseudogrippaux (7,8 %), arthralgie (6,8 %) et céphalées (6,5 %). La majorité des symptômes sont survenus dans les 3 premiers jours après l'administration de l'acide zolédronique injectable. La majorité de ces symptômes ont été de nature légère ou modérée et sont disparus dans les 3 jours suivant leur apparition. Ces symptômes ont été nettement moins fréquents avec l'administration des doses subséquentes d'acide zolédronique injectable.

L'incidence des symptômes post-dose, dans les 3 jours après l'administration de l'acide zolédronique injectable peut être réduite en administrant de l'acétaminophène ou de l'ibuprofène, au besoin, peu après l'administration de l'acide zolédronique injectable.

Au cours de l'étude HORIZON-RFT (voir **ESSAIS CLINIQUES**), une étude multinationale sur l'issue clinique menée à double insu avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo chez 2127 patients atteints d'ostéoporose âgés de 50 à 95 ans ayant subi peu de temps auparavant (au cours des 90 jours précédents) une fracture de la hanche par traumatisme de faible intensité, 1054 patients ont reçu l'acide zolédronique injectable et 1057 patients, un placebo. L'acide zolédronique injectable a été administré à raison de 5 mg dans une solution de 100 mL administrée en une perfusion annuelle d'au moins 15 minutes. Tous les participants ont reçu quotidiennement des suppléments de calcium élémentaire à raison de 1000 à 1500 mg et de vitamine D, à raison de 800 à 1200 UI.

L'incidence de la mortalité toutes causes confondues a été de 9,6 % dans le groupe traité par l'acide zolédronique injectable et de 13,3 % dans le groupe placebo. La fréquence des effets indésirables graves a été de 38 % dans le groupe traité par l'acide zolédronique injectable et de 41 % dans le groupe placebo. Le pourcentage de patients qui ont mis fin à leur participation à cause des effets indésirables a été de 2,0 % dans le groupe traité par l'acide zolédronique injectable et de 1,7 % dans le groupe placebo.

- *Ostéoporose chez l'homme*

En général, l'acide zolédronique injectable a été bien toléré au cours de l'étude sur l'ostéoporose masculine, laquelle réunissait 302 hommes âgés de 25 à 86 ans. Dans le cadre de cette étude multicentrique de 2 ans, menée à double insu après répartition aléatoire et contrôlée par témoin actif, 153 patients ont été exposés à l'acide zolédronique injectable, administré à raison de 5 mg dans une solution de 100 mL en une perfusion annuelle de 15 minutes, pour un total de 2 doses, et 148 patients ont reçu de l'alendronate par voie orale, à raison de 70 mg par semaine durant 2 ans. Tous les participants ont reçu quotidiennement des suppléments de calcium élémentaire à raison de 1000 mg et de vitamine D, à raison de 800 à 1000 UI (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

La fréquence des effets indésirables graves a été semblable entre les groupes acide zolédronique injectable et alendronate (17,6 % vs 20,9 %, respectivement). Le pourcentage de patients qui ont mis fin à leur participation à cause d'effets indésirables graves a été de 4,6 % dans le groupe acide zolédronique injectable et de 3,4 % dans le groupe alendronate. Le pourcentage de patients ayant éprouvé au moins 1 effet indésirable était comparable dans les groupes acide zolédronique injectable (93,5 %) et alendronate (93,2 %), sauf pour ce qui est d'une fréquence plus élevée de symptômes post-dose survenus dans les 3 jours après la perfusion dans le groupe acide zolédronique injectable. La fréquence signalée de ces symptômes post-dose s'est établie comme suit, dans les groupes acide zolédronique injectable et alendronate, respectivement : myalgie (17,1 % vs 2,7 %), fièvre (15,7 % vs 1,4 %), fatigue (12,4 % vs 1,4 %), arthralgie (11,1 % vs 0,7 %), douleur (10,5 % vs 2,7 %), frissons (9,8 % vs 0,7 %), céphalées (9,8 % vs 2,0 %), affection pseudogrippale (8,5 % vs 2,0 %), malaise (5,2 % vs 0,7 %) et dorsalgie (3,3 % vs 0,7 %).

- *Ostéoporose induite par les glucocorticoïdes*

En général, l'acide zolédronique injectable a été bien toléré lors de l'étude portant sur l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Dans le cadre de cette étude d'une durée de 1 an, 416 patients ont été exposés à l'acide zolédronique injectable, administré à raison de 5 mg dans une solution de 100 mL en une unique perfusion de 15 minutes, et 417 patients ont reçu du risédronate par voie orale, à raison de 5 mg par jour durant 1 an. Tous les participants ont reçu quotidiennement des suppléments de calcium élémentaire à raison de 1000 mg et de vitamine D, à raison de 400 à 1000 UI.

Le pourcentage global d'effets indésirables était plus élevé dans le groupe de l'acide zolédronique que dans le groupe du risédronate (77,4 % vs 66,9 %, respectivement), en raison surtout de la fréquence plus élevée de symptômes post-dose survenus dans les 3 jours après la perfusion dans le groupe acide zolédronique injectable. La fréquence signalée de ces symptômes post-dose s'est établie comme suit, dans les groupes acide zolédronique injectable et risédronate, respectivement : pyrexie (12,7 % vs 3,6 %), arthralgie (9,9 % vs 7,4 %), nausées (9,6 % vs 8,4 %), myalgie (9,1 % vs 3,4 %) et affection pseudogrippale (6 % vs 1 %).

La fréquence des effets indésirables graves a été semblable entre les groupes acide zolédronique injectable et risédronate (14,7 % vs 14,4 %, respectivement). Le pourcentage de patients qui ont mis fin à leur participation en raison d'effets indésirables a été de 7,9 % dans le groupe acide zolédronique injectable et de 5,3 % dans le groupe risédronate.

- *Prévention de l'ostéoporose postménopausique*

L'innocuité de l'acide zolédronique injectable chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéopénie (faible masse osseuse) a été évaluée dans le cadre d'un essai comparatif avec placebo mené à double insu pendant 2 ans auprès de femmes ménopausées âgées d'au moins 45 ans ayant été réparties de façon aléatoire. Cent quatre-vingt-une (181) femmes ont reçu une dose unique de 5 mg d'acide zolédronique injectable après la répartition aléatoire et 202 patientes, un placebo pendant 2 ans (voir **ESSAIS CLINIQUES**). Toutes les participantes ont reçu quotidiennement des suppléments de calcium élémentaire, à raison de 500 à 1200 mg, et de vitamine D, à raison de 400 à 800 UI.

La fréquence des effets indésirables graves a été de 9,4 % et 11,4 % dans les groupes acide zolédronique injectable et placebo, respectivement. Le pourcentage de patientes qui ont mis fin à leur participation du fait d'effets indésirables a été de 1,7 % dans le groupe traité par l'acide zolédronique et de 0,5 % dans le groupe placebo.

Les effets indésirables liés à l'acide zolédronique injectable le plus fréquemment observés durant le traitement ont été la myalgie (22,7 %), la pyrexie (21 %), les céphalées (20,4 %), les frissons (18,2 %), la douleur aux extrémités (16 %), la douleur (14,9 %), les nausées (11,6 %), la fatigue (9,9 %), la grippe (8,3 %), la douleur thoracique non cardiaque (7,7 %), les étourdissements (6,1 %), l'hypercholestérolémie (5,5 %), la névralgie sciatique (5 %), la douleur osseuse (3,3 %), l'asthénie (2,8 %) et l'hypoesthésie (2,2 %).

- *Maladie osseuse de Paget*

En règle générale, l'acide zolédronique injectable à 5 mg/100 mL) a été bien toléré dans les études portant sur la maladie osseuse de Paget. Conformément à ce qui s'observe après administration intraveineuse de bisphosphonates, l'acide zolédronique injectable a été le plus souvent associé aux signes et symptômes suivants, dont la plupart survenant dans les 3 jours après l'administration : grippe (symptômes transitoires post-dose), pyrexie, myalgies, arthralgies et douleurs osseuses. Dans les études cliniques portant sur la maladie osseuse de Paget, un ou plusieurs de ces effets possiblement dus au médicament ont été rapportés chez 25 % des patients dans le groupe traité par l'acide zolédronique injectable comparativement à 8 % dans le groupe traité par le risédronate, et ce, dans les 3 jours suivant l'administration de l'acide zolédronique injectable. Après les 3 premiers jours, le taux de ces symptômes a été réduit à 3 % dans le groupe traité par l'acide zolédronique injectable et à 3 % dans le groupe sous risédronate. La plupart de ces symptômes ont disparu dans les 3 jours suivant leur apparition.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées au médicament et pour l'estimation des taux.

- *Ostéoporose postménopausique*

Les effets indésirables signalés chez au moins 2,0 % des patientes atteintes d'ostéoporose postménopausique, et plus fréquemment chez les patientes traitées par l'acide zolédronique injectable que chez celles ayant reçu le placebo, sont énumérés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Effets indésirables survenus chez ≥ 2,0 % des patientes atteintes d'ostéoporose postménopausique traitées par l'acide zolédronique injectable (5 mg par perfusion i.v. une fois par an) et plus souvent que chez les patientes ayant reçu le placebo, sur une période de 3 ans

Système organique	Acide zolédronique injectable à 5 mg par voie i.v. % (n = 3862)	Placebo % (n = 3852)
Troubles sanguins et lymphatiques		
Anémie	4,4	3,6
Troubles métaboliques et alimentaires		
Anorexie	2,0	1,1
Troubles du système nerveux		
Céphalées	12,4	8,1
Étourdissements	7,6	6,7
Troubles vasculaires		
Hypertension	12,7,	12,4

Troubles de l'oreille et du labyrinthe Vertige	4,3	4,0
Troubles cardiaques Fibrillation auriculaire	2,4	1,9
Troubles gastro-intestinaux Nausées Diarrhée Vomissements Douleurs abdominales hautes Dyspepsie	 8,5 6,0 4,6 4,6 4,3	 5,2 5,6 3,2 3,1 4,0
Troubles locomoteurs, affections du tissu conjonctif et maladies osseuses Arthralgie Myalgie Douleur aux extrémités Douleurs dans les épaules Douleurs osseuses Douleurs cervicales Spasmes musculaires	23,8 11,7 11,3 6,9 5,8 4,4 3,7	20,4 3,7 9,9 5,6 2,3 3,8 3,4
Troubles généraux et affections au point d'injection Pyrexie Affection pseudogrippale Fatigue Frissons Asthénie Œdème périphérique Douleur Malaise	 17,9 8,8 5,4 5,4 5,3 4,6 3,3 2,0	 4,6 2,7 3,5 1,0 2,9 4,2 1,3 1,0

Les symptômes post-dose sont devenus moins fréquents après chaque perfusion annuelle. Le Tableau 2 présente l'incidence globale des effets indésirables en fonction du délai d'apparition après la première, la deuxième et la troisième perfusions.

Tableau 2 : Fréquence globale des effets indésirables dans l'étude sur l'ostéoporose postménopausique en fonction de la perfusion et du délai d'apparition (population évaluable sur le plan de l'innocuité)

Perfusion	**1re perfusion**		**2e perfusion**		**3e perfusion**	
	Acide zolédronique injectable n (%)	**Placebo n (%)**	**Acide zolédronique injectable n (%)**	**Placebo n (%)**	**Acide zolédronique injectable n (%)**	**Placebo n (%)**
Nbre total de patientes perfusées	3862	3852	3409	3517	3106	3190
Délai d'apparition ≤ 3 jours	1726 (44,69)	571 (14,82)	570 (16,72)	462 (10,29)	316 (10,17)	270 (8,46)

Tableau 3 : Effets indésirables survenus chez au moins 2 % des hommes et des femmes ayant subi une fracture de la hanche par traumatisme de faible intensité

traités par l'acide zolédronique injectable (5 mg par perfusion i.v. 1 fois par an) et plus souvent qu'avec le placebo

Système organique	Acide zolédronique injectable à 5 mg par voie i.v., 1 fois par année % (N = 1054)	Placebo 1 fois par année % (N = 1057)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	3,8	2,5
Troubles vasculaires		
Hypertension	6,8	5,4
Troubles locomoteurs, affections du tissu conjonctif et maladies osseuses		
Douleur aux extrémités	5,9	4,8
Myalgie	4,9	2,6
Douleurs osseuses	3,2	1,0
Douleur musculosquelettique	3,1	1,2
Troubles généraux et affections au point d'injection		
Pyrexie	8,7	3,1
Œdème périphérique	5,5	5,3
Hyperthermie	2,2	0,3
Fatigue	2,1	1,2
Blessures, empoisonnement et complications liées aux interventions		
Complication postopératoire	3,8	3,3
Arthrose	5,7	4,5
Cataractes	3,0	2,3
Infection des voies urinaires	10,6	9,6

- *Ostéoporose chez l'homme*

De façon générale, le profil d'innocuité et de tolérabilité de l'acide zolédronique injectable dans l'ostéoporose masculine s'est révélé semblable à celui qui a été observé dans le cadre de l'étude HORIZON-PFT portant sur l'ostéoporose postménopausique. Les effets indésirables survenus chez au moins 2 % des hommes atteints d'ostéoporose ou signalés plus souvent durant l'étude sur l'ostéoporose chez l'homme sont présentés au Tableau 4.

Tableau 4 : Réactions indésirables survenues chez > 2 %$^{+}$ des hommes atteints d'ostéoporose recevant l'acide zolédronique injectable (perfusion de 5 mg par voie i.v., 1 fois par année) ou l'alendronate à raison de 70 mg, 1 fois par semaine, pendant 24 mois

Système organique	Acide zolédronique injectable à 5 mg par voie i.v., 1 fois par année % (N = 153)	Alendronate à 70 mg, 1 fois par semaine % (N = 148)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	15,0	6,1
Léthargie	3,3	1,4
Troubles oculaires		
Douleur oculaire	2,0	0,0

Troubles cardiaques		
Fibrillation auriculaire	3,3	2,0
Palpitations	2,6	0,0
Troubles gastro-intestinaux		
Douleurs abdominales[Δ]	7,9	4,1
Troubles respiratoires, thoraciques ou médiastinaux		
Dyspnée	6,5	4,7
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Hyperhydrose	2,6	2,0
Éruption cutanée	2,0	2,7
Troubles locomoteurs, affections du tissu conjonctif et maladies osseuses		
Myalgie	19,6	6,8
Douleur musculosquelettique[**]	12,4	10,8
Raideur musculosquelettique	4,6	0,0
Dorsalgie	12,4	17,6
Troubles rénaux et urinaires		
Augmentation de la créatininémie	2,0	0,7
Troubles généraux et affections au point d'injection		
Fatigue	17,6	6,1
Douleur	11,8	4,1
Frissons	9,8	2,7
Affection pseudogrippale	9,2	2,0
Malaise	7,2	0,7
Réaction de phase aiguë	3,9	0,0
Épreuves de laboratoire		
Augmentation de la protéine C-réactive	4,6	1,4

[+] Comprend les réactions indésirables survenues chez ≥ 2 % des patients qui ont été soit non signalées lors de l'étude sur l'ostéoporose postménopausique, soit signalées plus souvent dans le cadre de l'étude portant sur l'ostéoporose chez l'homme;
[Δ] Douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes et douleurs abdominales basses réunies sous un même terme;
[**] Douleur musculosquelettique et douleur thoracique musculosquelettique réunies sous un même terme.

- *Ostéoporose induite par les glucocorticoïdes*

De façon générale, le profil d'innocuité et de tolérabilité de l'acide zolédronique injectable dans l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes s'est révélé semblable à celui qui a été observé dans le cadre de l'étude HORIZON-PFT portant sur l'ostéoporose postménopausique. Les effets indésirables survenus chez au moins 2 % des patients qui ont été soit non signalés lors de l'étude sur l'ostéoporose postménopausique (HORIZON-PFT), soit signalés plus souvent dans le cadre de l'étude portant sur l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes, comprenaient : les douleurs abdominales[+] (acide zolédronique injectable 7,5 %; risédronate 5,0 %) et la douleur musculosquelettique[++] (acide zolédronique injectable 3,1 %; risédronate 1,7 %). De plus, les effets indésirables suivants sont survenus plus souvent, par comparaison à l'étude sur l'ostéoporose postménopausique : nausées (acide zolédronique injectable 9,6 %; risédronate 8,4 %), polyarthrite rhumatoïde (acide zolédronique injectable 6,3 %; risédronate 5 %), dyspepsie (acide zolédronique injectable 5,5 %; risédronate 4,3 %), infection des voies urinaires (acide zolédronique injectable 5 %; risédronate 4,1 %) et dorsalgie (acide zolédronique injectable 4,3 %; risédronate 6,2 %).

[+] Douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes et douleurs abdominales basses réunies sous un même terme;
[++] Douleur musculosquelettique et douleur thoracique musculosquelettique réunies sous un même terme.

Lors de l'étude de 1 an sur l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes, une arythmie et une tachycardie ont été signalées chez 1 % (4 patients sur 416) des patients traités par l'acide zolédronique, comparativement à 0,0 % d'arythmie et à 0,5 % (2 patients sur 417) de tachycardie chez les patients ayant reçu le risédronate.

- *Prévention de l'ostéoporose postménopausique*

Tableau 5 : Effets indésirables survenus chez > 2 % des femmes atteintes d'ostéopénie recevant l'acide zolédronique injectable (perfusion d'une dose unique de 5 mg par voie i.v. après la répartition aléatoire) et plus souvent qu'avec le placebo lors de l'essai sur la prévention de l'ostéoporose postménopausique d'une durée de 2 ans

Système organique	Acide zolédronique injectable à 5 mg par voie i.v. % (N = 181)	Placebo % (N = 202)
Troubles endocriniens		
Hypothyroïdie	2,8	1,5
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	11,6	7,9
Constipation	7,2	6,9
Dyspepsie	6,6	5,0
Vomissements	5,0	4,5
Troubles vasculaires		
Hypertension	8,3	6,9
Troubles locomoteurs, affections du tissu conjonctif et maladies osseuses		
Myalgie	22,7	6,9
Dorsalgie	16,6	11,9
Douleur aux extrémités	16,0	9,9
Douleur cervicale	6,6	5,0
Douleur musculosquelettique	5,5	5,4
Douleur à la mâchoire	3,9	2,5
Douleur osseuse	3,3	1,0
Arthrite	2,2	1,5
Troubles généraux et affections au point de perfusion		
Pyrexie	21,0	4,5
Frissons	18,2	3,0
Douleur	14,9	3,5
Fatigue	9,9	4,0
Douleur thoracique non cardiaque	7,7	3,0
Œdème périphérique	3,9	3,5
Affection pseudogrippale	3,3	2,0
Asthénie	2,8	1,0
Malaise	2,2	0,5
Troubles du système immunitaire		
Allergies saisonnières	2,8	1,5
Infections et infestations		
Grippe	8,3	5,9
Infection dentaire	2,8	1,0

Blessures, empoisonnement et complications liées aux interventions		
Entorse	2,8	1,5
Douleur post-traumatique	2,8	2,5
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Hypercholestérolémie	5,5	2,0
Troubles du système nerveux		
Céphalées	20,4	11,4
Étourdissements	6,1	3,5
Névralgie sciatique	5,0	2,0
Hypoesthésie	2,2	2,0
Troubles du système reproducteur et des seins		
Sécheresse vulvovaginale	2,2	2,0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	6,1	5,0
Douleur pharyngolaryngée	3,9	2,5
Congestion nasale	2,2	2,0

- *Maladie osseuse de Paget*

Les effets indésirables soupçonnés (évaluation de l'investigateur) d'être liés au médicament survenus chez au moins 2 % des patients atteints de la maladie osseuse de Paget recevant de l'acide zolédronique injectable (perfusion i.v. de 5 mg) ou du risédronate (dose quotidienne de 30 mg par voie orale pendant 2 mois) durant une période d'étude de 6 mois sont énumérés au Tableau 6 en fonction du système organique de classification.

Tableau 6 : Effets indésirables soupçonnés[a] d'être liés au médicament survenus chez au moins 2 % des patients atteints de la maladie osseuse de Paget recevant de l'acide zolédronique injectable (perfusion i.v. unique de 5 mg) ou du risédronate (dose quotidienne de 30 mg par voie orale pendant 2 mois) sur une période de suivi de 6 mois

Système organique	**Administration i.v. d'une dose unique d'acide zolédronique injectable (5 mg) (n = 177)**	**30 mg de risédronate/jour x 2 mois (n = 172)**
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Hypocalcémie	3	1
Troubles du système nerveux		
Céphalées	7	4
Léthargie	4	1
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	2	0
Nausées	6	2
Dyspepsie	2	2
Infections et infestations		
Grippe	3	0
Troubles locomoteurs, affections du tissu conjonctif et maladies osseuses		
Myalgie	6	4
Douleur osseuse	5	1
Arthralgie	4	2

Troubles généraux et affections au point de perfusion		
Affection pseudogrippale	9	5
Pyrexie	7	1
Frissons	7	1
Fatigue	5	2
Douleur	3	2
Asthénie	2	1
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Dyspnée	2	0

[a] Évaluation de l'investigateur.

Tableau 7 : Effets indésirables les plus fréquents survenus chez au moins 5 % des patients atteints de la maladie osseuse de Paget dans chaque groupe ayant reçu de l'acide zolédronique (perfusion i.v. unique de 5 mg) ou du risédronate (30 mg par jour par voie orale pendant 2 mois) en fonction du délai d'apparition

Système organique	**EI survenus ≤ 3 jours après l'instauration du traitement**		**EI survenus > 3 jours après l'instauration du traitement**	
	Administration i.v. d'une dose unique d'acide zolédronique injectable (5 mg) % (n = 177)	**30 mg de risédronate/jour x 2 mois % (n = 172)**	**Administration i.v. d'une dose unique d' d'acide zolédronique injectable (5 mg) % (n = 177)**	**30 mg de risédronate/jour x 2 mois % (n = 172)**
Troubles du système nerveux				
Céphalées	7	4	4	6
Étourdissements	3	1	5	3
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhées	2	1	4	5
Nausées	6	2	3	5
Infections et infestations				
Rhinopharyngite	1	0	5	8
Troubles locomoteurs, affections du tissu conjonctif et maladies osseuses				
Myalgie	7	4	1	1
Douleurs osseuses	5	1	4	4
Arthralgie	5	0	5	11
Dorsalgie	2	1	2	7
Douleur aux extrémités	0	1	7	7
Troubles généraux et affections au point d'injection				
Affection pseudogrippale	10	4	1	2
Pyrexie	7	1	1	1
Frissons	7	1	1	1
Fatigue	7	2	2	2

Réactions locales : Dans l'étude sur l'ostéoporose postménopausique, des réactions locales au point de perfusion, comme des démangeaisons, une rougeur et/ou une douleur ont été signalées chez 0,7 % des patientes après l'administration de l'acide zolédronique injectable et chez 0,5 % des patientes après l'administration du placebo. Lors de l'étude sur l'ostéoporose masculine, la fréquence de ces réactions a été de 2,6 % dans le groupe acide zolédronique et de 1,4 % dans le groupe alendronate. Dans le cadre de l'essai sur la prévention de l'ostéoporose postménopausique, ces réactions sont survenues chez 1,1 % des patientes traitées par l'acide zolédronique injectable comparativement à 2,0 % des sujets sous placebo.

Iritis/uvéite/épisclérite/conjonctivite : Des cas d'iritis, d'uvéite, d'épisclérite et de conjonctivite ont été signalés chez les patients traités par des bisphosphonates, incluant l'acide zolédronique. Dans l'étude sur l'ostéoporose postménopausique, 9 patientes traitées par l'acide zolédronique injectable (0,2 %) et 1 patiente ayant reçu le placebo (< 0,1 %) ont présenté une iritis, une uvéite ou une épisclérite. Parmi les troubles oculaires que l'on sait associés à l'emploi des bisphosphonates, 1 cas d'iritis touchant un patient traité par l'acide zolédronique a été signalé durant l'essai HORIZON-RFT. Lors de l'étude sur l'ostéoporose chez l'homme, 2 cas de conjonctivite et 1 cas de douleur oculaire ont été signalés chez des patients traités par l'acide zolédronique. Par ailleurs, 1 cas d'iritis a été relevé au sein du groupe alendronate. Durant l'étude sur l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes, 1 cas de conjonctivite a été observé chez un patient du groupe acide zolédronique. Dans le cadre de l'essai sur la prévention de l'ostéoporose postménopausique, 2 cas (1,1 %) de conjonctivite ont été déclarés dans le groupe acide zolédronique. Une uvéite ou une iritis a été rapportée chez 3 patientes (1,7 %) recevant l'acide zolédronique, mais chez aucune patiente (0 %) sous placebo.

Insuffisance rénale : Lors de l'étude HORIZON-PFT sur l'ostéoporose postménopausique, l'acide zolédronique a été associé à une insuffisance rénale se manifestant par une détérioration de la fonction rénale (c.-à-d. une augmentation du taux de créatinine sérique) et, dans de rares cas, par une insuffisance rénale aiguë (voir Tableau 8). Dans l'étude clinique sur l'ostéoporose postménopausique, les patientes qui ont présenté une clairance de la créatinine < 30 mL/min, un résultat ≥ 2+ au test de protéinurie sur bandelette réactive ou une hausse du taux de protéine sérique > 0,5 mg/dL (44,2 µmol/L) lors de la visite de sélection ont été exclues de l'étude. De façon générale, une hausse transitoire du taux de créatinine sérique a été observée dans les 10 jours suivant l'administration du traitement chez 42 patientes traitées par l'acide zolérdonique injectable (1,8 %) et chez 19 patientes ayant reçu le placebo (0,8 %). Le taux de créatinine est par la suite revenu à la normale sans traitement spécifique. Quelques rares cas d'insuffisance rénale grave ont été rapportés. La plupart des patientes concernées ne s'étaient pas rétablies à la fin de l'étude. Les changements confirmés survenus dans la fonction rénale et les effets indésirables rénaux observés au cours de cette étude de 3 ans sont décrits aux tableaux 8 et 9.

Tableau 8 : Effets indésirables rénaux associés à un changement dans la fonction rénale confirmés par un comité indépendant de spécialistes, qu'ils soient ou non reliés au médicament à l'étude, selon le terme privilégié (population évaluable sur le plan de l'innocuité de l'essai HORIZON-PFT)

Terme retenu	Acide zolédronique injectable	Placebo

	(N = 3862) **n (%)**	**(N = 3852)** **n (%)**
Total	90 (2,33)	74 (1,92)
Diminution de la clairance rénale de la créatinine	29 (0,75)	33 (0,86)
Hausse du taux sanguin de créatinine	22 (0,57)	6 (0,16)
Insuffisance rénale	16 (0,41)	14 (0,36)
Altération de la fonction rénale	11 (0,28)	20 (0,52)
Protéinurie	9 (0,23)	6 (0,16)
Insuffisance rénale aiguë	9 (0,23)	2 (0,05)
Insuffisance rénale chronique	1 (0,03)	2 (0,05)
Azotémie	4 (0,10)	0 (0,00)

Tableau 9 : Changements survenus dans la fonction rénale confirmés par un comité indépendant de spécialistes, population évaluable sur le plan de l'innocuité de l'essai HORIZON-PFT

	Acide zolédronique injectable (N = 3862)		Placebo (N = 3852)	
	n	(%)	n	(%)
Globalement	178	(4,6)	157	(4,1)
Effet indésirable rénal	175	(4,5)	154	(4,0)
Augmentation du taux de créatinine sérique > 0,5 mg/dL	55	(1,4)	41	(1,1)
Clairance de la créatinine calculée < 30 mL/min	62	(1,6)	57	(1,5)
Clairance de la créatinine calculée initiale ≤ 60 mL/min et réduite ≥ 30 %	114	(3,0)	115	(3,0)

N = nombre de patientes dans la population analysée
n = nombre de patientes présentant l'effet indésirable
(%) = n/N * 100

Dans l'essai HORIZON-PFT, la variation de la clairance de la créatinine (mesurée annuellement avant l'administration du traitement) et la fréquence de l'insuffisance rénale et de l'altération de la fonction rénale étaient comparables dans les groupes acide zolédronique injectable et placebo au cours des 3 ans qu'a duré l'essai.

Durant l'étude portant sur l'ostéoporose chez l'homme, la fréquence des effets indésirables rénaux confirmés était plus élevée dans le groupe acide zolédronique (4,6 %) que dans le groupe alendronate (1,4 %). Une augmentation transitoire du taux de créatinine sérique (> 0,5 mg/dL) par rapport au taux initial a été observée de 9 à 11 jours après la perfusion chez 7 patients traités par l'acide zolédronique (4,6 %) et 1 patient traité par l'alendronate (0,7 %); ce taux a ensuite baissé jusqu'à sa valeur initiale ou proche de sa valeur initiale. Les changements confirmés survenus dans la fonction rénale et les effets indésirables rénaux observés au cours des 2 ans qu'a duré l'étude sont décrits aux tableaux 10 et 11.

Tableau 10 : Changements survenus dans la fonction rénale confirmés par un comité indépendant de spécialistes, population évaluable sur le plan de l'innocuité de l'étude sur l'ostéoporose chez l'homme

	Acide zolédronique injectable N=153 n (%)	Alendronate N=148 n (%)
Globalement	7 (4,6)	2 (1,4)
Effet indésirable rénal	7 (4,6)	2 (1,4)
Augmentation du taux de créatinine sérique > 0,5 mg/dL	7 (4,6)	1 (0,7)
Clairance de la créatinine < 30 mL/min	2 (1,3)	1 (0,7)
Clairance de la créatinine calculée initiale ≤ 60 et réduite ≥ 30 %	5 (3,3)	1 (0,7)
Protéinurie importante	1 (0,7)	0 (0,0)

- N = nombre de patients dans la population analysée
- n = nombre de patients présentant l'effet indésirable
(%) = n/N * 100

Tableau 11 : Effets indésirables rénaux associés à un changement dans la fonction rénale, qu'ils soient ou non reliés au médicament à l'étude, selon le terme privilégié (population évaluable sur le plan de l'innocuité de l'étude sur l'ostéoporose chez l'homme)

Terme retenu	Acide zolédronique injectable (N = 153) n (%)	Alendronate (N = 148) n (%)
Total	7 (4,6)	6 (4,1)
Hausse du taux sanguin de créatinine	3 (2,0)	1 (0,7)
Altération de la fonction rénale	2 (1,3)	1 (0,7)
Azotémie	1 (0,7)	0
Protéinurie	1 (0,7)	0
Insuffisance rénale	1 (0,7)	1 (0,7)
Diminution de la clairance rénale de la créatinine	0	2 (1,4)
Insuffisance rénale aiguë	0	1 (0,7)

Durant l'étude sur l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes, la fréquence des effets rénaux confirmés s'est établie à 2,2 % chez les patients traités par l'acide zolédronique par rapport à 1,4 % chez les patients traités par le risédronate. Les augmentations confirmées du taux de créatinine sérique (> 0,5 mg/dL) par rapport au taux initial ont été plus fréquentes chez les patients traités par l'acide zolédronique que chez ceux qui ont reçu le risédronate (9 patients [2,2 %] vs 3 [0,7 %]). Les changements confirmés en laboratoire survenus dans la fonction rénale et les effets indésirables rénaux observés au cours de l'année qu'a duré l'étude sont décrits au Tableau 12. Par ailleurs, la fréquence de l'insuffisance rénale s'est élevée à 0,7 % dans le groupe acide zolédronique et à 0,0 % dans le groupe risédronate, et la fréquence de l'insuffisance rénale aiguë s'est établie à 0,2 % et 0,5 % dans les 2 groupes, respectivement.

Tableau 12 : Critères rénaux établis en laboratoire et confirmés comme étant des effets indésirables rénaux significatifs par un comité indépendant de spécialistes

(population évaluable sur le plan de l'innocuité de l'étude sur l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes)

	Acide zolédronique injectable N = 416 n (%)	**Risédronate N = 417 n (%)**
Globalement	**9 (2,2)**	**6 (1,4)**
Effet indésirable rénal*	9 (2,2)	6 (1,4)
Augmentation du taux de créatinine sérique > 0,5 mg/dL (1)	9 (2,2)	3 (0,7)
Clairance de la créatinine < 30 mL/min	1 (0,2)	0 (0,0)
Clairance de la créatinine calculée initiale ≤ 60 et réduite ≥ 30 %	0 (0,0)	1 (0,2)
Protéinurie importante	3 (0,7)	2 (0,5)

- N = nombre de patients dans la population analysée
- n = nombre de patients présentant l'effet indésirable
(%) = 100 * n/N
* Le comité indépendant de spécialistes a déterminé qu'un effet indésirable rénal d'importance clinique était survenu, qu'il ait ou non été signalé par l'investigateur. (%) = 100*n/N.

Lors de l'essai sur la prévention de l'ostéoporose postménopausique, la clairance de la créatinine a été inférieure à 30 mL/min chez une patiente traitée par l'acide zolédronique (0,6 %). Une autre patiente recevant ce médicament (0,6 %) a aussi obtenu une clairance de la créatine sous les 30 mL/min ainsi qu'une diminution de cette valeur de plus de 30 % par rapport au début de l'étude (valeur initiale : ≤ 60 mL/min). Une troisième patiente du groupe (0,6 %) a subi une insuffisance rénale confirmée par le comité indépendant de spécialistes. Aucune patiente du groupe placebo n'a été atteinte d'insuffisance rénale, d'insuffisance rénale aiguë ou d'une diminution de la clairance de la créatinine.

Bronchoconstriction chez les patients asthmatiques sensibles à l'ASA (acide acétylsalicylique) : Bien que cette manifestation n'ait pas été observée pendant les essais cliniques sur l'acide zolédronique injectable, des cas de bronchoconstriction ont été rapportés antérieurement chez des patients sensibles à l'ASA ayant reçu des bisphosphonates.

Ostéonécrose de la mâchoire : Au cours de l'étude HORIZON-PFT, menée auprès de 7736 patientes souffrant d'ostéoporose postménopausique, on a observé des symptômes évoquant une ostéonécrose de la mâchoire chez l'une des patientes traitées par l'acide zolédronique injectable et l'une des patientes témoins. Dans les deux cas, l'ostéonécrose de la mâchoire s'est résorbée après un traitement adéquat. Aucun cas d'ostéonécrose de la mâchoire n'a été observé lors des études cliniques sur l'acide zolédronique injectable, c'est-à-dire l'essai HORIZON-RFT ainsi que les études sur le traitement de l'ostéoporose chez l'homme ou de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes, celles sur la prévention de l'ostéoporose postménopausique ou la maladie osseuse de Paget.

Nécrose avasculaire et retard/absence de consolidation de fracture : Dans l'étude sur l'ostéoporose postménopausique, 3 cas de retard de consolidation de fracture (2 dans le groupe traité par l'acide zolédronique et 1 dans le groupe ayant reçu le placebo) ont été confirmés, dont un survenu chez une patiente présentant une facture préexistante au début de l'étude. Sept cas de nécrose avasculaire (4 dans le groupe traité par l'acide zolédronique et 3 dans le groupe ayant

reçu le placebo) ont été signalés (dont 6 cas intéressant la région de la hanche et un cas, la région du genou). Durant l'essai HORIZON-RFT, 3 patients (0,3 %) ont présenté des cas confirmés de retard/absence de consolidation de fracture dans le groupe traité par l'acide zolédronique (2 nouvelles fractures de la hanche et 1 de l'humérus), et 3 patients (0,3 %) ont présenté des cas confirmés dans le groupe placebo (1 nouvelle fracture de la hanche, 1 de la hanche controlatérale et 1 de l'épaule). Six patients (0,6 %) faisant partie du groupe acide zolédronique et 3 patients (0,3 %) du groupe placebo ont présenté des cas confirmés de nécrose avasculaire intéressant tous la hanche. Durant l'étude sur l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes, 5 cas de nécrose avasculaire (2 dans le groupe traité par l'acide zolédronique et 3 dans le groupe ayant reçu le risédronate) ont été signalés.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Taux de créatinine sérique et clairance de la créatinine

- *Ostéoporose postménopausique*

Une hausse transitoire du taux de créatinine sérique (> 0,5 mg/dL [44,2 µmol/L]) a été observée dans les dix jours suivant l'administration chez 42 patientes traitées par l'acide zolédronique injectable (1,8 %) et chez 19 patientes ayant reçu le placebo (0,8 %) (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**, *Dysfonctionnement rénal*).

Quelques rares cas de dysfonctionnement rénal grave ont été rapportés. La plupart des patientes concernées ne s'étaient pas rétablies à la fin de l'étude. Les changements confirmés par un comité indépendant de spécialistes, survenus dans la fonction rénale et les effets indésirables rénaux observés au cours de cette étude de 3 ans sont décrits aux Tableaux 8 et 9 (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

- *Ostéoporose chez l'homme*

Une augmentation transitoire du taux de créatinine sérique (> 0,5 mg/dL) par rapport au taux initial a été observée de 9 à 11 jours après la perfusion chez 7 patients traités par l'acide zolédronique (4,6 %) et 1 patient traité par l'alendronate (0,7 %); ce taux a ensuite baissé jusqu'à sa valeur initiale ou proche de sa valeur initiale. Les changements confirmés survenus dans la fonction rénale et les effets indésirables rénaux observés au cours des 2 ans qu'a duré l'étude sont décrits aux Tableaux 10 et 11 (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

- *Ostéoporose induite par les glucocorticoïdes*

Des augmentations confirmées du taux de créatinine sérique (> 0,5 mg/dL) par rapport au taux initial ont été observées chez 9 patients traités par l'acide zolédronique (2,2 %) et chez 3 patients traités par le risédronate (0,7 %). Les changements confirmés en laboratoire survenus dans la fonction rénale et les effets indésirables rénaux observés au cours de l'année qu'a duré l'étude sont décrits au Tableau 12.

- *Maladie osseuse de Paget*

Aucune variation cliniquement significative du taux de créatinine sérique n'a été observée dans les études menées sur la maladie osseuse de Paget.

Hypocalcémie

- *Ostéoporose postménopausique*

Une baisse légère, asymptomatique et transitoire de la calcémie a été observée chez les patientes de l'étude sur l'ostéoporose postménopausique (HORIZON-PFT) traitées par l'acide zolédronique injectable, surtout après l'administration de la première dose. Environ 0,2 % des patientes ont affiché une baisse notable de la calcémie (moins de 1,87 mmol/L) après l'administration de l'scide zolédronique injectable. Aucun cas d'hypocalcémie symptomatique n'a été observé. Dans cette étude, les patients ont reçu quotidiennement des suppléments de calcium élémentaire à raison de 1000 à 1500 mg et de vitamine D à raison de 400 à 1200 UI.

Lors de l'étude sur la prévention de l'ostéoporose postménopausique, une patiente (0,5 %) traitée par l'acide zolédronique injectable (administré après la répartition aléatoire et au 12^{e} mois, voir **ESSAIS CLINIQUES**) a subi une hypocalcémie confirmée un mois après la perfusion; son taux de calcium a baissé de façon notable de 2,17 mmol/L (valeur initiale) à 1,70 mmol/L.

- *Maladie osseuse de Paget*

Lors des essais cliniques portant sur la maladie de Paget, on a observé des diminutions précoces et transitoires des taux sériques de calcium et de phosphate, généralement asymptomatiques. Environ 21 % des sujets avaient des taux sériques de calcium < 2,1 mmol/L (< 8,4 mg/dL) dans les 9 à 11 jours suivant la perfusion d'acide zolédronique. Dans les études sur la maladie osseuse de Paget, une hypocalcémie symptomatique a été observée chez environ 1 % des patients. Tous les cas ont été résolus.

Au cours de l'essai HORIZON-RFT et des études sur l'ostéoporose chez l'homme et sur l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes, aucune baisse du taux sérique de calcium en deçà de 1,87 mmol/L n'a été observée durant le traitement.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Étant donné que ces effets sont signalés spontanément par une population dont la taille est incertaine, il n'est pas toujours possible d'évaluer de manière fiable leur fréquence ou d'établir clairement un lien de causalité avec l'exposition à l'acide zolédronique injectable.

Troubles cardiovasculaires : Fibrillation auriculaire, accident vasculaire cérébral, parfois suivi du décès du patient (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Troubles oculaires : inflammation orbitaire, sclérite, uvéite, conjonctivite, iritis, épisclérite (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)

Troubles généraux et affections au point d'administration : fièvre, symptômes pseudogrippaux (pyrexie, asthénie, fatigue ou malaise) persistant durant plus de 30 jours.

Troubles immunitaires : hypersensibilité, bronchoconstriction, urticaire, œdème de Quincke et réaction ou choc anaphylactique (rarement)

Troubles métaboliques et nutritionnels : hypocalcémie, déshydratation, ostéonécrose de la mâchoire

Troubles locomoteurs et affections du tissu conjonctif : arthralgie, myalgie, fracture de la diaphyse fémorale par traumatisme de faible intensité (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)

Troubles du système nerveux : céphalées

Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale nécessitant une dialyse ou entraînant la mort. Des taux élevés de créatinine sérique ont été signalés chez des patients présentant 1) une affection rénale sous-jacente 2) une déshydratation consécutive à de la fièvre, à la sepsie, à des pertes gastro-intestinales ou à un traitement diurétique, ou 3) d'autres facteurs de risque, tels que l'âge avancé ou l'emploi de médicaments néphrotoxiques concomitants à la suite de la perfusion (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Troubles vasculaires : hypotension

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

TARO-ZOLEDRONIC ACID n'est pas métabolisé chez l'être humain. L'acide zolédronique est éliminé par excrétion rénale (voir **PARTIE II, PHARMACOLOGIE, Pharmacocinétique**).

Interactions médicament-médicament

Aucune étude *in vivo* n'a été menée sur les interactions médicamenteuses avec TARO-ZOLEDRONIC ACID. Des études *in vitro* et *ex vivo* ont montré la faible affinité de l'acide zolédronique pour les composantes cellulaires du sang humain. Le taux moyen de fixation *in vitro* de l'acide zolédronique aux protéines du sang humain allait de 28 % (200 ng/mL) à 53 % (50 ng/mL). Les études *in vivo* ont montré que l'acide zolédronique n'est pas métabolisé et est excrété dans les urines sous une forme intacte.

Tableau 13 : Interactions médicament-médicament possibles ou établies

(Légende : EC = Essai clinique; T = Théorique)

Acide zolédronique	Référence	Effet	Commentaire clinique
Aminosides	T	↓ calcémie	Il convient de se montrer prudent lors de l'emploi de bisphosphonates, dont l'acide

			zolédronique, avec des aminosides, car ces agents peuvent, en raison d'un effet additif, provoquer une baisse prolongée de la calcémie. Cet effet n'a pas été rapporté dans les études cliniques sur l'acide zolédronique.
Diurétiques de l'anse	T	↑ risque d'hypocalcémie	Il faut faire preuve de prudence lors de l'emploi de TARO-ZOLEDRONIC ACID en association avec des diurétiques de l'anse en raison du risque accru d'hypocalcémie.
Médicaments néphrotoxiques	T		La prudence est de mise lorsque TARO-ZOLEDRONIC ACID est utilisé avec d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
Médicaments excrétés principalement par voie rénale	T	↑ exposition générale	Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, l'exposition générale à des médicaments concomitants qui sont excrétés principalement par voie rénale pourrait augmenter.

Interactions médicament-aliment
L'interaction de l'acide zolédronique avec les aliments n'a pas été étudiée.

Interactions médicament-herbe médicinale
L'interaction de l'acide zolédronique avec les médicaments ou les suppléments à base d'herbes médicinales n'a pas été étudiée.

Effets du médicament observés au cours des épreuves de laboratoire
Aucun résultat ne donne à penser que l'acide zolédronique influe sur les résultats des tests de laboratoire.

Effets du médicament sur le style de vie
Il n'y a pas eu d'études spécifiques concernant les interactions entre le mode de vie et l'acide zolédronique.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie recommandée et réglage posologique

- *Traitement de l'ostéoporose postménopausique*

La dose recommandée de TARO-ZOLEDRONIC ACID est une perfusion intraveineuse unique une fois par an.

- *Traitement visant à accroître la densité minérale osseuse dans l'ostéoporose masculine*

La dose recommandée de TARO-ZOLEDRONIC ACID est une perfusion intraveineuse unique une fois par an.

- *Traitement et prévention de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes, visant à accroître la densité minérale osseuse*

La dose recommandée de TARO-ZOLEDRONIC ACID est une perfusion intraveineuse unique une fois par an.

- *Prévention de l'ostéoporose postménopausique*

La dose recommandée de TARO-ZOLEDRONIC ACID est une perfusion intraveineuse unique.

Réadministration du médicament visant à prévenir l'ostéoporose postménopausique
Aucune donnée précise sur la réadministration du médicament après 24 mois n'a été publiée. Lors de l'étude sur la prévention de l'ostéoporose postménopausique, les effets d'une dose unique de 5 mg d'acide zolédronique, administrée par perfusion intraveineuse, sur la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire ont été observés pendant une période allant jusqu'à 24 mois (voir **ESSAIS CLINIQUES, Tableau 25**). On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'efficacité du médicament après cette période.

- *Traitement de la maladie osseuse de Paget*

La dose recommandée de TARO-ZOLEDRONIC ACID est une perfusion intraveineuse unique.

Traitement subséquent de la maladie osseuse de Paget
Après un traitement initial par l'acide zolédronique injectable contre la maladie osseuse de Paget, une période de rémission prolongée est observée chez les patients qui ont répondu au traitement consistant en une perfusion intraveineuse supplémentaire de 5 mg de TARO-ZOLEDRONIC ACID à la suite d'un intervalle d'au moins un an et qui présentent une récidive. On dispose de données limitées sur le traitement subséquent de la maladie osseuse de Paget (voir **ESSAIS CLINIQUES)**.

TARO-ZOLEDRONIC ACID (solution de 100 mL prête à l'emploi contenant 5 mg d'acide zolédronique) est administré par voie intraveineuse à l'aide d'une tubulure de perfusion avec prise d'air.

Les patients doivent recevoir pour consigne d'être suffisamment hydratés avant de recevoir TARO-ZOLEDRONIC ACID.

La perfusion **ne doit pas durer moins de 15 minutes** (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**) et doit s'effectuer à vitesse constante. TARO-ZOLEDRONIC ACID ne doit être donné que par perfusion intraveineuse. La totalité de la solution de TARO-ZOLEDRONIC ACID doit être perfusée. TARO-ZOLEDRONIC ACID ne doit jamais être administré par injection en bolus.

Fonction rénale
L'emploi de TARO-ZOLEDRONIC ACID en cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 35 mL/min) est contre-indiqué. TARO-ZOLEDRONIC ACID doit être employé

avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. On ne dispose d'aucunes données appuyant l'innocuité et l'efficacité de l'adaptation posologique de TARO-ZOLEDRONIC ACID d'après la fonction rénale mesurée au début du traitement. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients qui présentent une clairance de la créatinine ≥ 35 mL/min (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Les patients doivent être suffisamment hydratés avant l'administration de TARO-ZOLEDRONIC ACID. Cette condition est particulièrement importante chez les patients qui prennent des diurétiques (voir **CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Apport en calcium et vitamine D
Il est vivement recommandé que les patients reçoivent un supplément adéquat de calcium et de vitamine D, surtout les jours qui précèdent et qui suivent l'administration de TARO-ZOLEDRONIC ACID (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Tous les patients doivent être informés de l'importance des suppléments de calcium et de vitamine D pour maintenir une calcémie normale et être sensibilisés aux symptômes de l'hypocalcémie. L'apport quotidien recommandé de suppléments de vitamine D doit être déterminé par le médecin traitant en fonction des besoins du patient. Dans l'étude sur l'ostéoporose postménopausique (HORIZON-PFT), les patients ont reçu quotidiennement des suppléments de calcium élémentaire à raison de 1000 à 1500 mg et de vitamine D à raison de 400 à 1200 UI.

Prise en charge après la perfusion
Environ 25 % des patients présentent des symptômes post-dose transitoires dans les 3 premiers jours qui suivent leur perfusion d'acide zolédronique injectable (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). La prise en charge des symptômes peut être évaluée individuellement. Aucune réaction anaphylactique n'a été observée lors des études cliniques, mais la bonne pratique médicale impose la prudence (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Considérations posologiques
La durée optimale du traitement de l'ostéoporose par des bisphosphonates n'a pas été établie. Il convient de réévaluer périodiquement la nécessité de poursuivre le traitement, d'après les risques et les bienfaits éventuels de l'administration de l'acide zolédronique chez chaque patient.

SURDOSAGE

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

L'expérience clinique sur le surdosage aigu survenant chez les patients traités par l'acide zolédronique est limitée. Les patients qui ont reçu des doses supérieures à celles recommandées doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. En cas d'hypocalcémie significative sur le plan clinique, il est possible d'en annuler les effets par des suppléments de calcium et de vitamine D par voie orale et/ou par une perfusion de gluconate de calcium.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'acide zolédronique injectable appartient à la classe des bisphosphonates à base d'azote et agit principalement sur l'os afin de le protéger des activités ostéoclastiques et ostéoblastiques excessives et anormales. C'est un inhibiteur de la résorption osseuse orchestrée par les ostéoclastes.

L'action sélective des bisphosphonates sur l'os se fonde sur leur affinité élevée pour l'os minéralisé. L'acide zolédronique administré par voie intraveineuse se répartit rapidement dans les os avec, comme d'autres bisphosphonates, une localisation préférentielle au niveau des sites de haut remodelage osseux. La cible moléculaire principale de l'acide zolédronique dans l'ostéoclaste est l'enzyme farnésyl pyrophosphate synthase, qui est indispensable pour la régulation de plusieurs processus cellulaires essentiels à l'activité ostéoclastique. Ceci n'exclut pas d'autres mécanismes inhibiteurs. Des études *in vitro* ont montré que l'acide zolédronique a le pouvoir d'inhibition le plus élevé parmi les bisphosphonates à base d'azote. Lors d'études *in vivo* chez des rats, cette inhibition accrue de la farnésyl pyrophosphate synthase a été corrélée avec un pouvoir d'anti-résorption plus important. La durée d'action relativement longue de l'acide zolédronique est due à son affinité de liaison élevée pour le site actif de la farnésyl pyrophosphate synthase et à son affinité de liaison importante pour l'os minéralisé.

Effets pharmacodynamiques

Des études à long terme chez l'animal ont montré que l'acide zolédronique empêche la résorption osseuse sans nuire à la formation ni à la minéralisation du tissu osseux, ni altérer les propriétés mécaniques de l'os. Les données histomorphométriques issues d'études à long terme menées chez le rat et le singe ont montré la réponse type de l'os à un agent inhibiteur de la résorption : réduction en fonction de la dose de l'activité ostéoclastique et de la fréquence d'activation de nouveaux sites de remodelage dans l'os trabéculaire et l'os de Havers. Un remodelage osseux continu a été observé dans les échantillons d'os de tous les animaux traités par des doses cliniquement appropriées d'acide zolédronique. Aucun signe de défaut de minéralisation, ni aucune accumulation anormale de tissu ostéoïde ni aucun os fibreux n'ont été décelés chez les animaux traités.

Histologie osseuse et marqueurs osseux

- *Ostéoporose postménopausique*

Une évaluation histomorphométrique des os a été réalisée chez 93 patientes atteintes d'ostéoporose postménopausique ayant reçu 3 doses annuelles d'acide zolédronique injectable. Les résultats de cette évaluation ont révélé un os de qualité normale ne présentant aucun signe de troubles du remodelage osseux ni de défaut de minéralisation. La tomographie assistée par micro-ordinateur a mis en évidence la préservation de l'architecture de l'os trabéculaire chez les patientes traitées par l'acide zolédronique injectable comparativement au placebo. En résumé, les

biopsies et les marqueurs biochimiques indiquent un remodelage osseux continu et un tissu osseux de qualité normale.

Dans l'étude sur le traitement de l'ostéoporose, l'effet du traitement par l'acide zolédronique injetcable sur les marqueurs de la résorption osseuse (bêta-télopeptides C-terminaux sériques [b-CTx sérique]) et de la formation osseuse (phosphatase alcaline spécifique osseuse [PASO], propeptide N-terminal sérique de collagène de type I [P1NP]) a été évalué chez certaines patientes (sous-groupes comprenant de 517 à 1246 patientes) à des intervalles périodiques. Le traitement par l'acide zolédronique injectable à raison d'une dose annuelle de 5 mg ramène les marqueurs du renouvellement osseux dans la plage de valeurs caractéristiques de la préménopause, soit une baisse d'environ 55 % des b-CTx, une baisse de 29 % de la PASO et une baisse de 52 % du P1NP, au cours d'une période de 36 mois. L'administration de doses annuelles répétées d'acide zolédronique injectable n'a pas été associée à une réduction évolutive du taux des marqueurs de renouvellement osseux.

Le traitement par l'acide zolédronique injectable a rapidement réduit le taux élevé de renouvellement osseux postménopausique. Les marqueurs de la résorption osseuse ont atteint leur nadir en 7 jours et les marqueurs de la formation osseuse, en 12 mois. Les marqueurs osseux se sont ensuite stabilisés et sont demeurés dans l'intervalle des valeurs caractéristiques de la préménopause. L'administration de doses annuelles répétées d'acide zolédronique injectable n'a pas été associée à une réduction évolutive du taux des marqueurs de renouvellement osseux.

- *Ostéoporose induite par les glucocorticoïdes*

Des échantillons de biopsie osseuse ont été prélevés le 12^{e} mois chez 23 patients ayant reçu une dose annuelle d'acide zolédronique injectable ou un traitement quotidien par le risédronate administré par voie orale (12 patients sous acide zolédronique injectable et 11 patients sous risédronate). Toutes les biopsies se prêtaient à une évaluation histomorphométrique qualitative. Les évaluations qualitative et quantitative du tissu osseux ont fait état d'une architecture et d'une qualité normales, et de l'absence de défaut de minéralisation.

- *Maladie osseuse de Paget*

Un examen histologique des os a été pratiqué chez 7 patients atteints de la maladie osseuse de Paget après 6 mois de traitement par l'acide zolédronique injectable. Les résultats de la biopsie osseuse ont révélé un os de qualité normale ne présentant aucun signe de troubles du remodelage osseux ni de défaut de minéralisation. Ces résultats étaient compatibles avec les signes donnés par les marqueurs biochimiques de normalisation du renouvellement osseux.

Pharmacocinétique

On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique portant sur les patients atteints d'ostéoporose postménopausique, d'ostéoporose et de la maladie osseuse de Paget.

Distribution : 2, 4, 8 ou 16 mg d'acide zolédronique ont été administrés en perfusions uniques ou multiples (tous les 28 jours), d'une durée de 5 ou 15 minutes, à 64 patients cancéreux. La

diminution de la concentration plasmatique de l'acide zolédronique après la perfusion obéissait à un processus triphasique démontrant une baisse rapide des concentrations maximales à la fin de la perfusion à < 1 % de la C_{max} 24 heures après la perfusion, avec une demi-vie alpha ($t_{1/2\alpha}$) de 0,24 heure et une demi-vie bêta ($t_{1/2\beta}$) de 1,87 heure lors des phases initiales de l'élimination du médicament. La phase terminale d'élimination de l'acide zolédronique était prolongée. Des concentrations plasmatiques très faibles ont été observées entre les jours 2 et 28 après la perfusion et la demi-vie terminale ($t_{1/2\gamma}$) était estimée à 146 heures. L'aire sous la courbe concentration plasmatique/temps (ASC_{0-24h}) de l'acide zolédronique est proportionnelle à la dose de 2 à 16 mg. L'accumulation d'acide zolédronique mesurée après 3 cycles de traitement tous les 28 jours était faible, puisque le ratio moyen d'ASC_{0-24h} pour les 2^{e} et 3^{e} cycles s'établissait, respectivement, à 1,13 ± 0,30 et 1,16 ± 0,36 par rapport au 1er cycle.

Des études *in vitro* et *ex vivo* ont montré la faible affinité de l'acide zolédronique pour les composantes cellulaires du sang humain. La liaison aux protéines plasmatiques humaines variait entre 43 et 55 % à 50 ng/mL, une concentration d'acide zolédronique située dans l'intervalle observé après la perfusion d'une dose de 5 mg pendant 15 minutes. Elle n'était que légèrement inférieure (environ 43 %) à 500 ng/mL, une concentration d'acide zolédronique supérieure à la C_{max} prévue. Par conséquent, des interactions résultant du déplacement des médicaments présentant une affinité de liaison élevée pour les protéines sont improbables.

Métabolisme : L'acide zolédronique n'est pas métabolisé chez l'être humain. Il s'est avéré ne posséder que peu ou pas de capacité d'agir directement et/ou comme inhibiteur dépendant du métabolisme irréversible des enzymes P450. Par conséquent, l'acide zolédronique est peu susceptible de réduire la clairance métabolique des substances qui sont métabolisées par l'intermédiaire des systèmes enzymatiques du cytochrome P450. Dans les études menées chez l'animal, moins de 3 % de la dose administrée par voie intraveineuse a été récupérée dans les selles. Le reste de la dose a été récupéré dans l'urine ou s'est fixé à l'os, ce qui indique que le médicament est éliminé sous forme inchangée par les reins.

Excrétion : Chez 64 patients, en moyenne 39 ± 16 % (± écart type) de la dose d'acide zolédronique administrée était récupéré dans l'urine dans un délai de 24 heures et seules des traces de médicament étaient décelées dans l'urine après 48 heures. Le pourcentage cumulé de médicament excrété dans l'urine durant la période allant de 0 à 24 heures était indépendant de la dose. La portion de médicament non récupérée dans l'urine entre 0 et 24 heures, et qui représenterait le médicament fixé à l'os, est lentement libérée pour rejoindre la circulation générale, ce qui explique la longue période de faible concentration plasmatique. La clairance rénale de l'acide zolédronique de 0 – 24 heures était de 3,7 ± 2,0 l/h (± écart type).

La clairance de l'acide zolédronique était indépendante de la dose, mais fonction de la clairance de la créatinine du patient. Dans une étude menée chez l'humain, l'augmentation de la période de perfusion d'une dose de 4 mg d'acide zolédronique de 5 minutes (n = 5) à 15 minutes (n = 7), a eu comme conséquence une diminution de 34 % de la concentration plasmatique en acide zolédronique à la fin de la perfusion ([moyenne ± écart type] 403 ± 118 ng/mL vs 264 ± 86 ng/mL) et 10 % d'augmentation de l'ASC totale (378 ± 116 ng x h/mL vs 420 ± 218 ng x h/mL). La différence entre les ASC moyennes n'était pas significative sur le plan statistique.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : Nous ne disposons d'aucune donnée pharmacocinétique sur l'acide zolédronique chez l'enfant.

Personnes âgées : L'âge n'a eu aucun effet sur le profil pharmacocinétique de l'acide zolédronique chez les patients âgés de 38 à 84 ans.

Sexe : Le sexe n'a eu aucun effet sur le profil pharmacocinétique de l'acide zolédronique.

Race : La race n'a eu aucun effet sur le profil pharmacocinétique de l'acide zolédronique.

Insuffisance hépatique : Aucune étude clinique n'a été menée pour évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique sur le profil pharmacocinétique de l'acide zolédronique. L'acide zolédronique n'inhibe pas les enzymes P450 humaines *in vitro* et ne subit aucune biotransformation, ce qui laisse supposer que la fonction hépatique ne joue aucun rôle pertinent dans le profil pharmacocinétique de l'acide zolédronique et n'exige aucune adaptation posologique. Chez un patient cancéreux présentant des métastases osseuses et ayant reçu par voie intraveineuse une dose de 20 nCi d'acide zolédronique marqué au ^{14}C, une seule espèce radioactive présentant des propriétés chromatographiques identiques à celles de la molécule mère a été retrouvée dans l'urine, ce qui donne à penser que l'acide zolédronique n'est pas métabolisé.

Insuffisance rénale : Les études pharmacocinétiques menées chez 64 patients ont porté sur des populations cliniques types présentant une insuffisance rénale normale ou modérée. Comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 80 mL/min, n = 37), les patients dont l'insuffisance rénale était légère (clairance de la créatinine = 50-80 mL/min, n = 15) ont présenté une augmentation moyenne de l'ASC de concentration plasmatique de 15 %, tandis que les patients dont l'insuffisance rénale était modérée (clairance de la créatinine = 30-50 mL/min, n = 11) ont présenté une augmentation moyenne de l'ASC de concentration plasmatique de 43 %. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients qui présentent une clairance de la créatinine ≥ 30 mL/min. D'après le modèle de population PK/PD (pharmacocinétique/pharmacodynamique), le risque de détérioration rénale semble augmenter avec l'ASC : le risque est doublé pour une clairance de la créatinine de 10 mL/min. TARO-ZOLEDRONIC ACID est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 35 mL/min) en raison d'un risque accru d'insuffisance rénale dans cette population (voir **CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). TARO-ZOLEDRONIC ACID doit être employé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conservez TARO-ZOLEDRONIC ACID à température ambiante entre 15 et 30 °C. Le flacon de TARO-ZOLEDRONIC ACID est à usage unique. Après ouverture, TARO-ZOLEDRONIC ACID doit être utilisé immédiatement et la totalité du contenu du flacon doit être administré

pendant au moins 15 minutes. Tout flacon ouvert inutilisé ou toute solution inutilisée doivent être jetés.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

- La solution ne doit pas être diluée avant l'administration.
- L'administration parentérale de TARO-ZOLEDRONIC ACID doit être faite strictement par voie intraveineuse.
- La totalité du contenu du flacon doit être administrée.
- Si des flacons sont ouverts et inutilisés, ces flacons doivent être jetés.

Compatibilité

- TARO-ZOLEDRONIC ACID ne doit pas être mis en contact avec des solutions contenant du calcium ou d'autres cations bivalents et doit être administré en perfusion unique par une tubulure de perfusion séparée avec prise d'air.
- TARO-ZOLEDRONIC ACID est compatible avec les matériaux typiques des tubulures de perfusion à prise d'air : polychlorure de vinyle (PVC), polyuréthanne (PUR) et polyéthylène (PE).

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

TARO-ZOLEDRONIC ACID (acide zolédronique à 5 mg/100 mL) est disponible sous forme de solution prête à l'emploi pour perfusion intraveineuse (en une solution stérile de pH compris entre 6,0 et 7,0) dans un « flacon de verre siliconé » muni d'un bouchon de caoutchouc en chlorobutyle recouvert de polymère au fluorocarbone ne contenant pas de latex et d'une capsule amovible. Chaque flacon de verre contient 5,330 mg de monohydrate d'acide zolédronique (ce qui équivaut à 5 mg d'acide zolédronique sous forme anhydre), 4950 mg de mannitol et 30 mg de citrate de sodium, et de l'eau pour injection, q.s. 100 mL. Le flacon de verre de TARO-ZOLEDRONIC ACID comporte une anse en plastique pratique afin de faciliter la mise en place de la perfusion.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

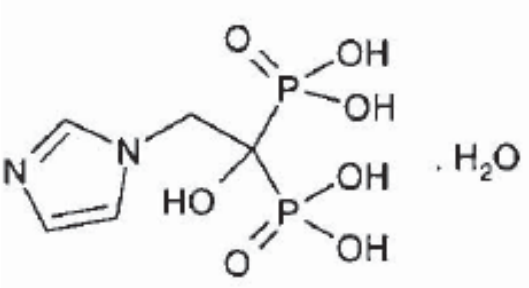
Dénomination commune : Acide zolédronique

Nom chimique : acide phosphonique [1-Hydroxy-2-(imidazol-1-yl) éthylidène] monohydraté

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

Masse moléculaire : 290,1 g/Mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre cristalline blanche ou presque blanche

Solubilité : Soluble dans l'hydroxyde de sodium 0,1 N, légèrement soluble dans l'eau chaude, insoluble dans le méthanol.

pH : Entre 2,0 et 3,0

ESSAIS CLINIQUES

Ostéoporose postménopausique

Données démographiques et modalités de l'essai

L'efficacité et l'innocuité de l'acide zolédronique injectable ont été démontrées dans l'étude PFT (Pivotal Fracture Trial) menée sur le traitement de l'ostéoporose chez des femmes ménopausées (HORIZONPFT : Health Outcomes & Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly – Pivotal Fracture Trial; étude multinationale, à double insu, avec contrôle placebo, à laquelle ont participé 7736 femmes âgées entre 65 et 89 ans). Les critères d'admissibilité étaient les suivants : score T de la DMO du col du fémur inférieur ou égal à -1,5 et au moins 2 fractures vertébrales légères ou une fracture vertébrale modérée existantes ou score T de la DMO du col fémoral inférieur ou égal à -2,5 avec ou sans signe de fracture(s) vertébrale(s) existante(s). L'acide zolédronique injectable a été administré une fois par an pendant 3 années consécutives, sous la forme d'une dose unique de 5 mg diluée dans une solution de 100 mL et administrée en perfusion d'au moins 15 minutes.

Les deux principaux critères d'évaluation ont été l'incidence des fractures vertébrales morphométriques à 3 ans et l'incidence des fractures de la hanche sur une période moyenne de 3 ans. Les participantes ont été réparties en deux groupes de traitement (groupes I et II). L'incidence des fractures de la hanche et de toutes les fractures cliniques a été évaluée chez 7736 femmes. Toutes les fractures cliniques ont été confirmées par des signes radiographiques et/ou cliniques. L'incidence des fractures vertébrales a été évaluée une fois par chez 5661 de ces patientes. Dans le groupe I, les femmes évaluées pour déterminer l'incidence des fractures vertébrales n'ont reçu aucun traitement concomitant contre l'ostéoporose, alors que les femmes évaluées pour déterminer l'incidence des fractures de la hanche et de toutes les fractures cliniques dans le groupe II étaient autorisées à recevoir un tel traitement. Le traitement concomitant contre l'ostéoporose comprenait la calcitonine, le raloxifène, le tamoxifène, le traitement hormonal substitutif et la tibolone (non approuvée au Canada), les autres bisphosphonates étant interdits. Toutes les femmes ont reçu quotidiennement des suppléments de calcium élémentaire à raison de 1000 à 1500 mg et de vitamine D à raison de 400 à 1200 UI.

Les fractures non vertébrales sont celles qui intéressent d'autres os que ceux de la colonne vertébrale. Les fractures cliniques sont des fractures cliniquement manifestes et souvent douloureuses. Elles comprennent les fractures cliniques vertébrales et non vertébrales, comme celles de la hanche et du poignet. Toutes les fractures cliniques ont été confirmées par des signes radiographiques et/ou cliniques. Toutes les évaluations de l'efficacité au regard des fractures non vertébrales et des fractures cliniques ont été réalisées dans les groupes I et II. Bien que les critères d'évaluation morphométriques associés aux fractures vertébrales aient été évalués uniquement dans le groupe I, les fractures vertébrales cliniques ont été évaluées dans les groupes I et II car il s'agissait d'un critère d'évaluation des fractures cliniques.

Tableau 14 Résumé des données démographiques d'un essai clinique mené chez des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose

N° de l'essai	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets (N = population traitée)		Âge moyen (tranche)		Sexe Hommes/ femmes (N = patientes réparties aléatoirement)
			Acide zolédronique injectable	Placebo	Acide zolédronique injectable	Placebo	
2301 HORIZON-PFT	Étude multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôle placebo, portant sur l'efficacité et l'innocuité	Trois doses de 5 mg d'acide zolédronique/ 100 mL pendant 15 minutes (ou perfusion de placebo) tous les 12 mois Durée : 36 mois	N = 3862	N = 3852	73,1 (64-89)	73,0 (64-89)	7736 (0 % d'hommes/ 100 % de femmes)

Résultats d'étude

Effet sur les fractures vertébrales dans l'essai HORIZON-PFT

L'acide zolédronique injectable réduit de manière significative le risque de nouvelles fractures vertébrales, de 70 % en l'espace de 3 ans (réduction absolue de l'incidence des fractures de 7,6 % sur 3 ans), comparativement au placebo. Cette réduction a été observée dès la première année de traitement (voir Tableau 15).

Tableau 15 : Résumé des résultats sur l'efficacité dans la réduction des fractures vertébrales à 12, 24 et 36 mois (groupe I)

Critères d'évaluation	N		Patientes ayant subi de nouvelles fractures vertébrales		Réduction absolue de l'incidence des fractures % (IC à 95 %)	Réduction du risque relatif de l'incidence des fractures % (IC à 95 %)	Valeur de *p*
	Acide zolédronique injectable	Placebo	Acide zolédronique injectable n (%)	Placebo n (%)			
Au moins une nouvelle fracture vertébrale (sur 12 mois)	2822	2853	42 (1,5)	106 (3,7)	2,2 (1,4 -3,1)	60 (43 -72)	< 0,0001
Au moins une nouvelle fracture vertébrale (sur 24 mois)	2822	2853	63 (2,2)	220 (7,7)	5,5 (4,4 -6,6)	71 (62 -78)	< 0,0001
Au moins une	2822	2853	92 (3,3)	310 (10,9)	7,6	70 (62 -76)	< 0,0001

nouvelle fracture vertébrale (sur 36 mois)				(6,3 -9,0)		

L'acide zolédronique injectable diminué de manière significative le risque relatif de nouvelles fractures vertébrales à 12 mois (réduction du risque relatif de 60 %) (réduction du risque absolu de 2,2 %), à 24 mois (réduction du risque relatif de 71 %) (réduction du risque absolu de 5,5 %) et à 36 mois (réduction du risque relatif de 70 %) (réduction du risque absolu de 7,6 %) ($p < 0,0001$ dans tous les cas).

L'acide zolédronique injectable a diminué de manière significative le risque relatif d'une ou de plusieurs fractures vertébrales/d'aggravation d'une ou de plusieurs fractures vertébrales à 1 an (réduction du risque relatif de 58 %) (réduction absolue de l'incidence des fractures de 2,3 %), à 2 ans (68 %) (réduction absolue de l'incidence des fractures de 5,7 %) et à 3 ans (68 %) (réduction absolue de l'incidence des fractures de 7,9 %), comparativement au placebo (toutes les valeurs de $p < 0,0001$). L'acide zolédronique injectable a diminué de manière significative le risque relatif d'au moins une nouvelle fracture vertébrale modérée ou grave à 1 an (60 %; réduction absolue de l'incidence des fractures de 1,9 %), à 2 ans (71 %; réduction absolue de l'incidence des fractures de 4,6 %) et à 3 ans (70 %; réduction absolue de l'incidence des fractures de 6,6 %), comparativement au placebo (toutes les valeurs $p < 0,0001$). L'acide zolédronique injectable a diminué de manière significative le risque d'au moins 2 nouvelles fractures vertébrales sur 3 ans (89 %, réduction absolue de l'incidence des fractures de 2,1 %), comparativement au placebo ($p < 0,0001$).

Ces réductions du nombre de fractures vertébrales sur 3 ans ont été constantes et nettement plus importantes que dans le groupe placebo, quels que soient l'âge, la région géographique, la race, l'indice de masse corporelle au début de l'étude, le nombre de fractures vertébrales au début de l'étude, le score T de la DMO du col fémoral ou la prise antérieure de bisphosphonates. Plus précisément, chez les patientes âgées de 75 ans et plus, l'acide zolédronique injectable a réduit de 60 % le risque relatif de fractures vertébrales (réduction absolue de l'incidence des fractures de 7,2 %), comparativement aux patientes ayant reçu le placebo ($p < 0,0001$).

Effet sur les fractures de la hanche sur 3 ans dans l'essai HORIZON-PFT

L'acide zolédronique injectable a diminué de manière significative le risque de nouvelles fractures de la hanche (41 %; RR : 0,60) à 3 ans comparativement au placebo ($p = 0,0024$). Le taux de fracture de la hanche s'élevait à 1,45 % dans le groupe de patientes traitées par l'acide zolédronique comparativement à 2,50 % dans le groupe de patientes traitées par placebo. L'acide zolédronique injectable s'est traduit par une réduction absolue de l'incidence des fractures de la hanche de 1,1 % (diminution du risque de 41 %) sur une période médiane de suivi de 3 ans. L'incidence des premières fractures de la hanche au fil du temps est illustrée au Tableau 16.

Tableau 16 : Comparaison entre les traitements de l'incidence des premières fractures de la hanche au fil du temps (groupes I et II)

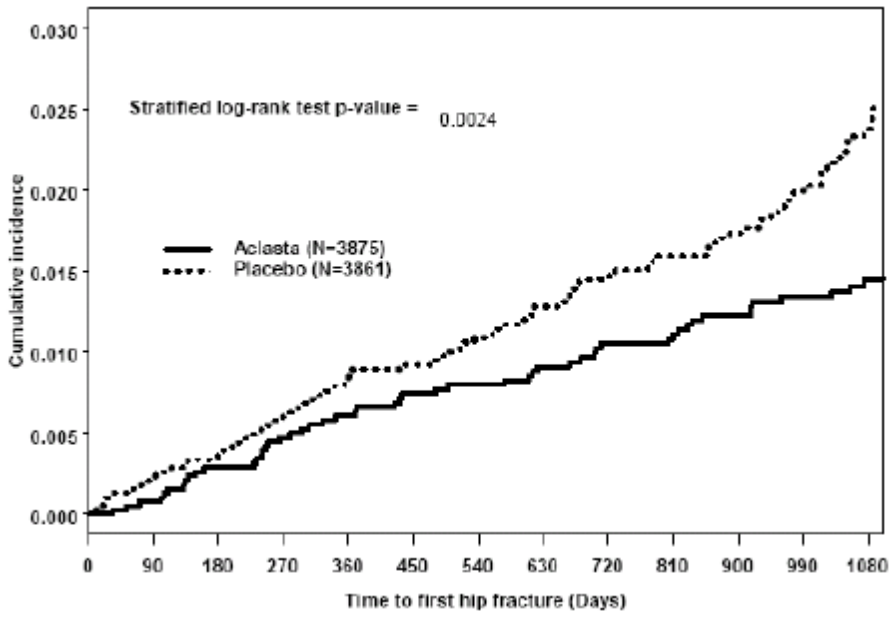
Traitement	N	n (%)[1]	Risque relatif (IC à 95 %)[2]	Valeur de p[3]
	3875	52 (1,44)	0,59 (0,42 -0,83)	0,0024

Acide zolédronique injectable **Placebo**	3861	88 (2,49)		

[1] n représente le nombre de patientes présentant une fracture de la hanche au fil du temps, le pourcentage étant une évaluation de Kaplan-Meier du taux d'événements au mois 36.
[2] Le risque relatif associé à l'acide zolédronique injectable comparativement au placebo et l'intervalle de confiance à 95 % reposent sur un modèle de régression des hasards proportionnels de Cox, le traitement étant un facteur stratifié par groupe. Un risque relatif < 1 signifie que les patientes traitées par l'acide zolédronique injectable sont exposées à un risque inférieur de fracture de la hanche comparativement à celles recevant un placebo.
[3] La valeur de *p* est calculée sur la base d'un test Mantel-Haenszel stratifié analysé en fonction du groupe de la population à l'étude.

Le délai avant la première fracture de la hanche est illustré à la Figure 1.

Figure 1 : Réduction du risque cumulatif de fracture de la hanche sur 3 ans (groupes I et II)



La diminution de l'incidence des fractures de la hanche sur 3 ans a été plus importante dans le groupe traité par l'acide zolédronique injectable que dans celui ayant reçu le placebo, quel que soit le score T de la DMO du col fémoral.

Effet observé dans les groupes dans l'essai HORIZON-PFT

Les participantes de l'étude sur l'ostéoporose ont été réparties en deux groupes de traitement (groupe I : patientes qui ne suivaient pas un traitement concomitant contre l'ostéoporose; groupe II : patientes autorisées à suivre un traitement concomitant contre l'ostéoporose). L'étude ne possédait pas la puissance *a priori* pour évaluer les différences entre les sous-groupes. L'acide zolédronique a malgré tout été associé à une réduction de 51 % du risque de fractures de la hanche chez les patientes qui n'avaient jamais reçu de bisphosphonates auparavant, ce qui correspond à une réduction du risque absolu de 1,4 % (RR = 0,49; IC à 95 % : 0,33 - 0,72; $p < 0,001$). En revanche, un nombre relativement restreint de patientes traitées auparavant par

des bisphosphonates ont présenté numériquement parlant plus de fractures de la hanche dans le groupe traité par l'acide zolédronique (12/565 patientes) que dans celui ayant reçu le placebo (8/557 patientes), ce qui correspond à une augmentation du risque absolu de 0,8 %. (RR = 1,49; IC à 95 % : 0,61 - 3,64; p = 0,3817).

La diminution de l'incidence des fractures de la hanche sur 3 ans a été plus importante que dans le groupe placebo, quels que soient l'âge, la région géographique, la race, l'indice de masse corporelle au début de l'étude, le nombre de fractures vertébrales au début de l'étude ou le score T de la DMO du col fémoral.

Effet sur toutes les fractures cliniques dans l'essai HORIZON-PFT

L'acide zolédronique injectable s'est révélé supérieur au placebo en ce qui a trait à la baisse de l'incidence de toutes les fractures cliniques (symptomatiques), des fractures vertébrales cliniques et des fractures non vertébrales (à l'exclusion des fractures aux doigts, aux orteils, au visage et des fractures cliniques de la colonne thoracique et de la colonne lombaire). Toutes les fractures cliniques ont été confirmées par des signes radiographiques et/ou cliniques. Un résumé des résultats figure au Tableau 17.

Tableau 17 : Comparaison de l'incidence des fractures cliniques sur 3 ans entre les traitements

Résultat	Acide zolédronique injectable (N = 3875) Incidence d'événement n (%)	Placebo (N = 3861) Incidence d'événement n (%)	Réduction absolue de l'incidence des fractures (%) (IC à 95 %)	Réduction du risque relatif de l'incidence des fractures (%) (IC à 95 %)
Toute fracture clinique (1)	308 (8,4)	456 (12,8)	4,4 (3,0, 5,8)	33 (23, 42) Valeur de $p < 0,001$
Fracture clinique vertébrale (2)	19 (0,5)	84 (2,6)	2,1 (1,5, 2,7)	77 (63, 86) Valeur de $p < 0,001$
Fracture non vertébrale (3)	292 (8,0)	388 (10,7)	2,7 (1,4, 4,0)	25 (13, 36) Valeur de $p < 0,0001$

(1) À l'exclusion des fractures aux doigts, aux orteils et au visage.
(2) Comprend les fractures cliniques des vertèbres thoraciques et lombaires.
(3) À l'exclusion des fractures aux doigts, aux orteils, au visage et des fractures cliniques de la colonne thoracique et de la colonne lombaire.

Effet sur la densité minérale osseuse dans l'essai HORIZON-PFT

L'acide zolédronique injectable a augmenté de manière significative la DMO au niveau de la colonne lombaire, de la hanche et du radius distal comparativement au placebo à tous les points dans le temps (6, 12, 24 et 36 mois) (toutes les valeurs de $p < 0,0001$). Le traitement par l'acide zolédronique injectable a entraîné une augmentation de 6,7 % de la DMO de la colonne lombaire, de 6,0 % de la DMO de la hanche totale, de 5,1 % de la DMO du col fémoral et de

3,2 % de la DMO du radius distal sur 3 ans comparativement au placebo (toutes les valeurs de $p < 0,0001$).

Changement dans la taille des patientes dans l'essai HORIZON-PFT

La taille en position debout a été mesurée chaque année à l'aide d'un stadiomètre, au début de l'étude, à 12, 24 et 36 mois. Les patientes traitées par l'acide zolédronique injectable ont affiché une perte de taille nettement moindre à 3 ans comparativement à celles ayant reçu le placebo (4,2 mm et 6,7 mm, respectivement [$p < 0,0001$]).

L'efficacité et l'innocuité de l'acide zolédronique injectable dans la prévention des fractures cliniques chez des patients atteints d'ostéoporose ayant subi une récente fracture par traumatisme de faible intensité ont été évaluées dans le cadre d'une étude de prévention des fractures cliniques après une fracture de la hanche (essai HORIZON-RFT). Cette étude multinationale comportant des paramètres relatifs aux fractures a été menée à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo, chez 2127 hommes (23,88 %) et femmes (76,12 %) âgés de 50 à 95 ans (âge moyen de 74,5 ans); 91 % des patients étaient de race blanche. La fréquence des fractures cliniques, y compris les fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche, a été évaluée chez des patients ayant subi peu de temps auparavant (au cours des 90 jours précédents) une fracture de la hanche par traumatisme de faible intensité, qui ont été traités par le médicament à l'étude et suivis pendant en moyenne 2 ans. Les patients étaient autorisés à utiliser les médicaments concomitants suivants pour traiter leur ostéoporose : calcitonine, raloxifène, tamoxifène, hormonothérapie substitutive, tibolone, déhydroépiandrostérone (DHEA), ipriflavone et testostérone en tant que substitut hormonal chez les hommes hypogonadiques. Toutefois, la prise d'autres bisphosphonates et d'hormone parathyroïdienne était interdite.

L'acide zolédronique injectable a été administré à raison de 5 mg dans une solution de 100;mL en une perfusion annuelle d'au moins 15 minutes, jusqu'à ce qu'au moins 211 patients présentent des fractures cliniques confirmées au sein de la population à l'étude. Tous les participants ont reçu quotidiennement des suppléments de calcium élémentaire à raison de 1000 à 1500 mg et de vitamine D à raison de 400 à 1200 UI. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la fréquence des fractures cliniques survenues durant l'étude.

Tableau 18 : Résumé des données démographiques de l'essai HORIZON-RFT

N° de l'essai	**Méthodologie de l'essa**	**Posologie, voie d'administration et durée du traitement**	**Sujets**		**Âge moyen (tranche)**		**Sexe** Hommes/ Femmes (N = n[bre] de patients ayant fait l'objet d'une répartition aléatoire)
			Acide zolédronique injectable	Placebo	Acide zolédronique injectable	Placebo	
2310 HORIZON-RFT	Étude multinationale à double insu, avec	Dose de 5 mg d'acide zolédronique dans une	N = 1065	N = 1062	74,4 (65-84)	74,6 (65-849)	2127 (23,88 % d'hommes/ 76,12 % de

	répartition aléatoire et contrôlée par placebo, sur l'efficacité et l'innocuité	solution de 100 mL administrée en une perfusion d'au moins 15 minutes aux 12 mois Durée déterminée par les événements					femmes)

Effet sur toutes les fractures cliniques dans l'essai HORIZON-RFT

Le traitement par l'acide zolédronique injectable a réduit de manière significative la fréquence des fractures cliniques de tous types, soit de 35 %. Il a également apporté une réduction de 46 % du risque de fracture vertébrale clinique et une réduction de 27 % du risque de fracture non vertébrale. On a observé une réduction non significative de 30 % du risque de fracture de la hanche subséquente dans le groupe acide zolédronique injectable en comparaison du groupe placebo. On a relevé chez les hommes une réduction non significative de la fréquence des fractures cliniques, en comparaison du placebo, mais l'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour déterminer la portée de l'observation faite dans ce sous-groupe; la fréquence des fractures cliniques était de 7,5 % chez les hommes traités par l'acide zolédronique injectable contre 8,7 % pour le placebo.

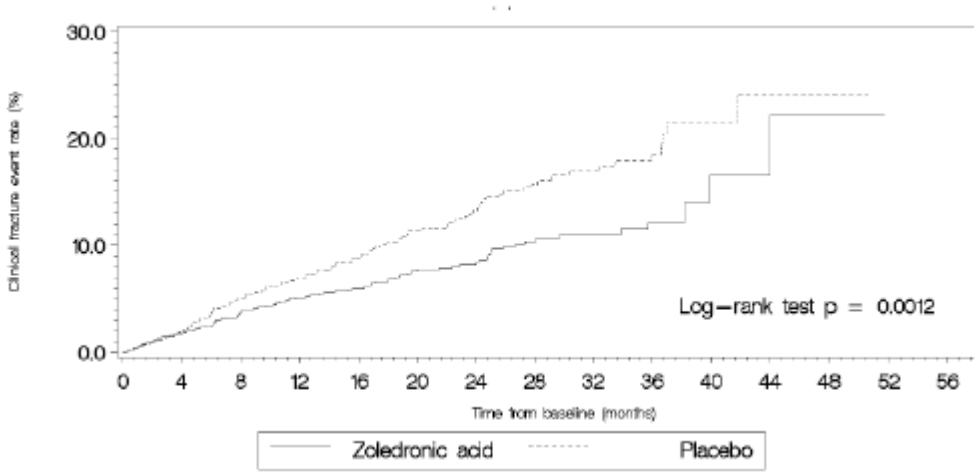
Tableau 19 : Comparaison entre les traitements des principaux critères relatifs aux fractures cliniques

Résultat	Acide zolédronique injectable (N = 1064) Incidence d'événement (%)	Placebo (N = 1063) Incidence d'événement (%)	Réduction absolue de l'incidence des fractures (%) (IC à 95 %)	Réduction du risque relatif de l'incidence des fractures (%) (IC à 95 %)	Valeur de *p*
Toute fracture clinique (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3, 8,3)	35 (16, 50)	0,001
Fracture clinique vertébrale (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5, 3,7)	46 (8, 68)	0,02
Fracture non vertébrale (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3, 5,9)	27 (2,45)	0,03
Fracture de la hanche	2,0	3,5	1,5 (-0,1, 3,1)	30 (-19, 59)	0,18

(1) À l'exclusion des fractures des doigts, des orteils et du visage.
(2) Comprend les fractures cliniques des vertèbres thoraciques et lombaires.

L'incidence de la première fracture clinique avec l'acide zolédronique injectable représente une réduction de 35 % du risque de fractures cliniques au fil du temps dans le groupe acide zolédronique injectable comparativement au groupe placebo (risque relatif de 0,65 (IC à 95 % : de 0,50 à 0,84) [p = 0,0012]).

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier du temps écoulé avant la première fracture clinique – étude contrôlée par placebo, étude 2310 (population en intention de traiter)



Effet sur la densité minérale osseuse (DMO) dans l'essai HORIZON-RFT

Le traitement par l'acide zolédronique injectable entraîné des augmentations significatives des mesures de la DMO de la hanche totale et du col fémoral (augmentation de 5,4 % de la DMO de la hanche totale et de 4,3 % de la DMO du col fémoral sur 24 mois, comparativement au placebo).

Ostéoporose chez l'homme

Données démographiques et modalités de l'essai

On a évalué l'efficacité et l'innocuité de l'acide zolédronique injectable chez des hommes atteints d'ostéoporose dans le cadre d'une étude multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire et témoin actif. Trois cent deux (302) hommes âgés en moyenne de 64 ans (plage de 25 à 86 ans) et de race blanche pour la plupart (95,4 %) ont pris part à cette étude d'une durée de 2 ans. Au terme d'une répartition aléatoire, les patients ont reçu l'acide zolédronique injectable, administré à raison de 5 mg dans une solution de 100 mL en une seule perfusion annuelle de 15 minutes, pour un total de 2 doses, ou de l'alendronate, administré par voie orale à raison de 70 mg par semaine pendant 2 ans. Tous les participants ont reçu quotidiennement des suppléments de calcium élémentaire, à raison de 1000 mg et de vitamine D, à raison de 800 à 1000 UI. L'efficacité était démontrée en présence d'une non-infériorité à l'alendronate sur le plan du pourcentage de variation de la DMO de la colonne lombaire à 24 mois par rapport au départ.

Tableau 20 : Résumé des données démographiques de l'essai clinique mené sur l'ostéoporose masculine

N° de l'essai	**Méthodologie de l'essai**	**Posologie, voie d'administration et durée du traitement**	**Sujets (N = population traitée)**		**Âge moyen (tranche)**		**Sexe** Hommes/ Femmes (N = patients ayant fait l'objet
			Acide zolédronique	alendronate	Acide zolédronique	alendronate	

			injectable		injectable		d'une répartition aléatoire)
M2308	Étude multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire, double placebo et témoin actif, sur l'efficacité	Une (1) dose de 5 mg d'acide zolédronique dans une solution de 100 mL administrée en une perfusion de 15 minutes (ou perfusion de placebo) aux 12 mois Alendronate (ou placebo) à 70 mg, 1 fois par semaine Durée : 24 mois	N = 154	N = 148	64,5 (25-85)	63,5 (29-86)	302 (100 % d'hommes/ 0 % de femmes)

Résultats d'étude

Effet sur la densité minérale osseuse

L'acide zolédronique injectable, administré en une perfusion annuelle, s'est révélé non inférieur à l'alendronate, administré 1 fois par semaine, pour ce qui est du pourcentage de variation de la DMO de la colonne lombaire au 24e mois par rapport au départ (acide zolédronique injectable 6,1 % vs alendronate 6,2 %).

Ostéoporose induite par les glucocorticoïdes

Données démographiques et modalités de l'essai

Dans le cadre de l'étude portant sur l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes, l'efficacité et l'innocuité de l'acide zolédronique injectable ont été évaluées auprès de 833 hommes et femmes âgés en moyenne de 54,4 ans (plage de 18 à 85 ans) et de race blanche pour la plupart (95,1 %), ayant reçu par voie orale une dose de prednisone de 7,5 mg/jour ou plus (ou l'équivalent). Cette étude multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire, stratification (groupe traitement et groupe prévention) et témoin actif a duré 1 an. Avant la répartition aléatoire, les patients faisant partie du sous-groupe de prévention avaient été traités par des glucocorticoïdes pendant moins de ≤ 3 mois, et ceux qui appartenaient au sous-groupe de traitement avaient reçu des glucocorticoïdes pendant > 3 mois ou plus. À l'issue d'une répartition aléatoire, les patients ont reçu l'acide zolédronique injectable, administré à raison d'une seule dose de 5 mg dans une solution de 100 mL en perfusion de 15 minutes, ou du risédronate, administré par voie orale à raison de 5 mg par jour pendant 1 an. Tous les participants ont reçu quotidiennement des suppléments de calcium élémentaire, à raison de 1000 mg et de vitamine D, à raison de 400 à 1000 UI. L'étude était conçue pour démontrer la non-infériorité d'une perfusion unique d'acide zolédronique injectable par rapport au risédronate dans ces 2 sous-populations. L'efficacité était

démontrée en présence d'une noninfériorité suivie d'une supériorité au risédronate sur le plan du pourcentage de variation de la DMO de la colonne lombaire à 12 mois par rapport au départ, dans les sous-groupes de traitement et de prévention, respectivement.

Tableau 21 : Résumé des données démographiques de l'essai clinique mené sur l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes

N° de l'essai	**Méthodologie de l'essai**	**Posologie, voie d'administration et durée du traitement**	**Sujets (N = population traitée)**		**Âge moyen (tranche)**		**Sexe** Hommes/ Femmes (N = patients ayant fait l'objet d'une répartition aléatoire)
			Acide zolédronique injectable	**risedronate**	Acide zolédronique injectable	**risedronate**	
O2306	Étude à double insu, avec répartition aléatoire, stratification, double placebo, témoin actif et groupes parallèles, sur l'efficacité et l'innocuité	Une (1) dose de 5 mg d'acide zolédronique dans une solution de 100 mL administrée en une perfusion de 15 minutes Risédronate, voie orale, 5 mg, 1 f.p.j. Durée : 12 mois	Groupe traitement : N = 272 Groupe prévention : N = 144	Groupe traitement : N = 273 Groupe prévention : N = 144	54,3 (18-83)	54,6 (19-84)	833 Acide zolédronique : (31,5 % d'hommes/ 68,5 % de femmes) Risedronate : (32,1 % d'hommes/ 67,9 % de femmes)

Résultats d'étude

Effet sur la densité minérale osseuse

Les augmentations de la DMO de la colonne lombaire à 12 mois étaient significativement plus élevées chez les patients traités par l'acide zolédronique injectable que chez ceux qui avaient reçu le risédronate, et ce, dans les 2 sous-groupes (traitement et prévention). Les résultats obtenus à cet endroit du squelette étaient en outre statistiquement significatifs pour le sous-groupe des hommes et des femmes ménopausées, mais non significatifs pour le sous-groupe des femmes en préménopause lorsque des analyses distinctes étaient effectuées pour les sous-populations de traitement et de prévention. Cela dit, l'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour déterminer la significativité dans ces sous-groupes.

Tableau 22 : Effets de l'acide zolédronique et du risédronate sur la densité minérale osseuse de la colonne lombaire

Population	**Endroit du squelette**		**Acide zolédronique injectable n MMC (é.-t.)**	**Risedronate n MMC (é.-t.)**	**Différence MMC (IC à 95 %)[1]**	**Valeur de *p***
Traitement	Colonne lombaire	Tous	249 4,06 (0,28)	245 2,71 (0,28)	1,36 (0,67, 2,05)	0,0001

		Hommes	75 4,69 (0,52)	77 3,27 (0,52)	1,42 (0,20, 2,64)	0,0232
		Femmes en préménopause	63 3,12 (0,56)	60 1,74 (0,54)	1,38 (-0,08, 2,85)	0,0636
		Femmes ménopausées	111 3,68 (0,52)	108 2,31 (0,52)	1,37 (0,31, 2,43)	0,0118
Prévention	Colonne lombaire	Tous	129 2,60 (0,45)	136 0,64 (0,46)	1,96 (1,04, 2,88)	< 0,0001
		Hommes	38 2,46 (0,84)	40 -0,24 (0,90)	2,70 (0,99, 4,42)	0,0024
		Femmes en préménopause	28 1,76 (0,75)	29 0,72 (0,72)	1,04 (-0,85, 2,92)	0,2746
		Femmes ménopausées	63 3,25 (0,49)	67 1,32 (0,49)	1,92 (0,55, 3,29)	0,0063

n : nombre de patients
MMC : moyenne par moindres carrés
é.-t. : écart-type
[1] IC à 95 % calculé d'après un modèle d'analyse de variance à 3 facteurs : traitement, région géographique et sexe (ensemble des patients seulement)

Les augmentations de la DMO du col fémoral, de la hanche totale et du trochanter à 12 mois étaient significativement plus élevées chez les patients traités par l'acide zolédronique injectable que chez ceux qui avaient reçu le risédronate, et ce, dans les 2 sous-groupes (traitement et prévention) ($p < 0,03$ dans tous les cas). Dans le cas du radius distal, les augmentations de la DMO à 12 mois étaient statistiquement significatives pour l'acide zolédronique injectable comparativement au risédronate dans le sousgroupe de traitement ($p = 0,0223$), mais non dans le sous-groupe de prévention ($p = 0,278$). Un résumé des principaux résultats est présenté au Tableau 23.

Tableau 23 : Effets de l'acide zolédronique injectable et du risédronate sur la densité minérale osseuse de la hanche totale, du col fémoral, du trochanter et du radius distal (population en IDT modifiée), à 12 mois

Population	**Endroit du squelette**	**Acide zolédronique injectable** **n MMC (é.-t.)**	**Risedronate** **n MMC (é.-t.)**	**Différence MMC (IC à 95 %)[1]**	**Valeur de *p***
Traitement	Hanche totale	247 1,65 (0,21)	239 0,45 (0,20)	1,21 (0,71, 1,79)	< 0,0001
	Col fémoral	247 1,45 (0,31)	239 0,39 (0,30)	1,06 (0,32, 1,79)	0,0050
	Trochanter	247 1,97 (0,31)	239 0,63 (0,31)	1,34 (0,59, 2,08)	0,0005
	Radius distal	239 0,85 (0,27)	237 0,09 (0,26)	0,76 (0,11, 1,40)	0,0223
Prévention	Hanche totale	126 1,54 (0,36)	135 0,03 (0,36)	1,51 (0,78, 2,23)	< 0,0001
	Col fémoral	126 1,30 (0,45)	135 -0,03 (0,46)	1,33 (0,41, 2,25	0,0049
	Trochanter	126 2,75 (0,55)	135 0,48 (0,56)	2,27 (1,15, 3,39)	<0,0001
	Radius distal	128 0,06 (0,36)	131 0,47 (0,38)	-0,42 (-1,17, 0,34)	0,2784

n : nombre de patients
MMC : moyenne par moindres carrés
é.-t. : écart-type
[1] IC à 95 % calculé d'après un modèle d'analyse de variance à 3 facteurs : traitement, région géographique et sexe

Prévention de l'ostéoporose postménopausique

Données démographiques et modalité de l'essai

L'efficacité et l'innocuité de l'acide zolédronique injectable dans la prévention de l'ostéoporose postménopausique ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique et comparative avec placebo d'une durée de 2 ans ayant été menée à double insu auprès de 581 femmes ménopausées et âgées d'au moins 45 ans, réparties de façon aléatoire. Les femmes ont été divisées en deux groupes selon le nombre d'années depuis le début de la ménopause : celles ménopausées depuis moins de 5 ans (groupe I; n = 224) et celles ménopausées depuis au moins 5 ans (groupe II; n = 357).

Lors de la visite initiale, les patientes des groupes I et II ont été réparties au hasard dans l'un des trois groupes de traitement suivants :

- dose unique de 5 mg d'acide zolédronique injectable administrée par perfusion i.v. après la répartition aléatoire et placebo au 12^{e} mois (n = 70 dans le groupe I et n = 111 dans le groupe II);
- dose de 5 mg d'acide zolédronique injectable administrée annuellement par perfusion i.v., c'est-à-dire après la répartition aléatoire et au 12^{e} mois (n = 77 dans le groupe I et n = 121 dans le groupe II);
- placebo après la répartition aléatoire et au 12^{e} mois (n = 77 dans le groupe I et n = 125 dans le groupe II).

L'acide zolédronique injectable a été administré à raison de 5 mg dans une solution de 100 mL par perfusion d'au moins 15 minutes. Toutes les participantes ont reçu quotidiennement des suppléments de calcium élémentaire, à raison de 500 à 1200 mg, et de vitamine D, à raison de 400 à 800 UI. Le pourcentage de variation de la DMO après 24 mois, comparativement aux données initiales, a constitué le paramètre d'efficacité principal. Les femmes étaient majoritairement de race blanche (94 % et 92 % dans les groupes I et II, respectivement) et atteintes d'ostéopénie (score T de la DMO de la colonne lombaire : -1,0 à -2,5; score T de la DMO du col fémoral : > -2,5).

Tableau 24 : Résumé des données démographiques des femmes participant à l'essai sur la prévention de l'ostéoporose postménopausique

N^{o} de l'essai	**Méthodologie de l'essai**	**Posologie, voie d'administration et durée du traitement**	**Sujets**		**Âge moyen (tranche)**		**Sexe** Hommes/Femmes (N = patients ayant fait l'objet d'une répartition aléatoire)
			Acide zolédronique injectable	Placebo	Acide zolédronique injectable	Placebo	
N2312	Étude comparative avec placebo	Dose de 5 mg d'acide	**Groupe I :** ZOL 2x5 mg	N = 202 **Groupe I :**	**Groupe I :** ZOL 2x5 mg	**Groupe I :** 54,4 (45,0 – 68,0)	581 (0 % d'hommes/

	menée à double insu, avec répartition aléatoire, stratification et groupes parallèles, sur l'efficacité et l'innocuité	zolédronique dans une solution de 100 mL administrée en une perfusion d'au moins 15 minutes tous les 12 mois Durée : 24 mois	N = 77 ZOL 1x5 mg N = 70 **Groupe II** ZOL 2x5 mg N = 121 ZOL 1x5 mg N = 111	N = 77 **Groupe II :** **N =** 125	53,6 (46,0 – 63,0) ZOL 1x5 mg 53,7 (46,0 – 65,0) **Groupe II :** ZOL 2x5 mg 63,9 (46,0 – 78,0) ZOL 1x5 mg 63,4 (47,0 – 83,0)	**Groupe II :** 64,2 (46,0 – 81,0)	100 % de femmes)

Résultats d'étude

Effets sur la densité minérale osseuse (DMO)

Après 24 mois, l'acide zolédronique injectable avait augmenté de façon significative la DMO de la colonne lombaire dans les deux groupes comparativement au placebo. Le traitement par l'acide zolédronique injectable, administré en dose unique après la répartition aléatoire (aux femmes ayant reçu un placebo au 12e mois), a entraîné après 24 mois une augmentation de la DMO de 4,0 % et de 4,8 % dans les groupes I et II, respectivement. La DMO des femmes ayant reçu un placebo après la répartition aléatoire et au 12e mois a diminué de 2,2 % et de 0,7 % dans les groupes I et II, respectivement, après 24 mois. Ainsi, l'administration d'une dose unique d'acide zolédronique injectable a permis une augmentation de la DMO de la colonne lombaire de 6,3 % chez les femmes du groupe I et de 5,4 % chez les patientes du groupe II ($p < 0,0001$ dans les deux cas) après 24 mois, comparativement au placebo. Une augmentation comparable de la DMO de la colonne lombaire a été observée dans les deux groupes chez qui l'acide zolédronique a été administré annuellement. Aucune différence significative n'a été notée entre les groupes I et II et les témoins quant au pourcentage d'augmentation de la DMO de la colonne lombaire entre la visite initiale et la fin de l'étude (24 mois), que l'acide zolédronique ait été administré en une dose unique ou annuellement.

Tableau 25 : Comparaison du pourcentage de variation de la DMO de la colonne lombaire à la suite de l'administration des différents traitements (report en aval de la dernière observation) entre la visite initiale et la fin de l'étude, par groupe (population en IDT)

Traitement	n	MMC	Comparaison des traitements par paire	Différence MMC	IC à 95 % de la différence (1)	Valeur de *p* (2)
Groupe I						
ZOL 1x5 mg	70	4,03	ZOL 1x5 mg –placebo	6,27	5,15, 7,39	< 0,0001
Placebo	77	-2,24				
Groupe II						
ZOL 1x5 mg	111	4,76	ZOL 1x5 mg -placebo	5,41	4,46, 6,36	< 0,0001
Placebo	125	-0,65				

MMC = moyenne des moindres carrés, IC = intervalle de confiance

Groupe I : femmes ménopausées depuis < 5 ans, groupe II : femmes ménopausées depuis ≥ 5 ans
(1) L'intervalle de confiance à 95 % est calculé selon une distribution t.
(2) La valeur de *p* est obtenue d'après un modèle d'analyse de variance où le traitement et les données nationales groupées ont constitué les variables explicatives.

Après 24 mois, le traitement par une dose unique d'acide zolédronique injectable a augmenté de façon significative la DMO d'autres structures osseuses, telles que la hanche totale, le col fémoral, le trochanter et le radius distal, comparativement placebo.

Tableau 26 : Effets de l'acide zolédronique injectable (5 mg) sur la DMO de la hanche totale, du col fémoral, du trochanter et du radius distal (population en IDT) à 24 mois, comparativement au placebo, par groupe

Groupe	Endroit du squelette	Acide zolédronique injectable n MMC (é.-t.)	Placebo n MMC (é.-t.)	Différence MMC (IC à 95 %)[1]	Valeur de *p*
Groupe I	Hanche totale	58 2,55 (0,317)	71 -2,10 (0,293)	4,65 (3,86, 5,43)	< 0,0001
	Col fémoral	58 2,01 (0,549)	71 -1,55 (0,508)	3,56 (2,20, 4,92)	< 0,0001
	Trochanter	58 4,51 (0,449)	71 -1,93 (0,415)	6,44 (5,32, 7,55)	< 0,0001
	Radius distal	57 -0,27 (0,424)	71 -3,23 (0,384)	2,96 (1,92, 4,00)	< 0,0001
Groupe II	Hanche totale	97 2,11 (0,282)	115 -1,04 (0,265)	3,16 (2,40, 3,91)	< 0,0001
	Col fémoral	97 1,46 (0,366)	115 -1,18 (0,343)	2,65 (1,67, 3,62)	< 0,0001
	Trochanter	97 3,97 (0,372)	115 -0,65 (0,348)	4,62 (3,63, 5,61)	< 0,0001
	Radius distal	96 -0,13 (0,336)	112 -1,85 (0,317)	1,72 (0,82, 2,61)	0,0002

n : Nombre de patientes
MMC : moyenne par moindres carrés
é.-t. : écart-type
[1] IC à 95 % calculé d'après un modèle d'analyse de variance à 3 facteurs : traitement, région géographique et sexe

Maladie osseuse de Paget

<u>Données démographiques et modalité de l'essai</u>

L'acide zolédronique à 5 mg a été étudié chez des patients de sexe masculin (environ 70 %) et féminin (environ 30 %) âgés de plus de 30 ans présentant une maladie de sévérité légère ou modérée (taux de phosphatases alcalines sériques médians entre 2,6 et 3,0 fois plus élevé que la limite supérieure de l'intervalle des valeurs normales de référence à un âge donné au moment du début de l'étude). Le diagnostic de maladie osseuse de Paget était confirmé par des signes radiographiques.

L'efficacité d'une perfusion unique d'acide zolédronique injectable comparativement à la prise quotidienne par voie orale de 30 mg de risédronate pendant 2 mois a été démontrée dans deux études comparatives de 6 mois, avec double insu et contrôle par un agent actif. La réponse thérapeutique était définie comme la normalisation du taux de phosphatases alcalines sériques (PAS) ou une réduction d'au moins 75 % par rapport aux valeurs de départ de l'excès total de PAS à l'issue des 6 mois. L'excès de PAS était défini comme la différence entre le taux mesuré et le point médian de l'intervalle des valeurs normales. L'intervalle des valeurs normales de référence du taux de PAS était de 31 à 110 U/L chez les femmes et les hommes âgés entre 20 et 58 ans, et de 5 à 115 U/L chez les femmes et les hommes âgés de plus de 58 ans.

Tableau 27 : Résumé des données démographiques des essais cliniques menées sur la maladie osseuse de Paget

N° de l'essai	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets (N = population traitée)	Âge moyen		Sexe Hommes/femmes n (%)
				Acide zolédronique injectable	RIS	
2304	Études multinationales, avec répartition aléatoire et double insu portant sur l'innocuité et l'efficacité	Une dose unique de 5 mg d'acide zolédronique/100 mL pendant 15 minutes (ou perfusion de placebo) ou 30 mg de risédronate par voie orale, 1 fois par jour pendant 2 mois (ou gélules de placebo). Durée : 6 mois	Acide zolédronique injectable : N = 89 RIS : N = 82	70,4 (42,0 – 94,0)	72,1 (44,0 – 87,0)	Acide zolédronique injectable : 62 (68,9)/ 28 (31,1) RIS : 61 (74,4)/ 21 (25,6)
				≥ 65 ans : 65 (72,2)	≥ 65 ans : 65 (79,3)	
2305			Acide zolédronique injectable : N = 88 RIS : N = 90	71,3 (45,0 – 92,0)	68,2 (34,0 – 88,0)	Acide zolédronique injectable : 62 (67,4)/ 30 (32,6) RIS : 57 (61,3)/ 36 (38,7)
				≥ 65 ans : 71 (77,2)	≥ 65 ans : 64 (68,8)	

Résultats d'étude

Les deux études ont montré que l'acide zolédronique injectable entraînait une réponse significativement meilleure et plus rapide comparativement au risédronate (comparateur actif) et a normalisé le niveau du renouvellement osseux chez un plus grand nombre de patients, comme l'attestent les marqueurs biochimiques de formation osseuse (phosphatases alcalines squelettiques [PAS], propeptide N-terminal sérique de collagène de type I [P1NP]) et de résorption osseuse (CTx 1 sérique [C-télopeptides réticulés de collagène de type I] et le marqueur urinaire α-CTx). Lors de ces études, l'acide zolédronique injectable a permis de ramener les marqueurs de formation osseuse dans l'intervalle des valeurs normales de référence (voir Tableau 28).

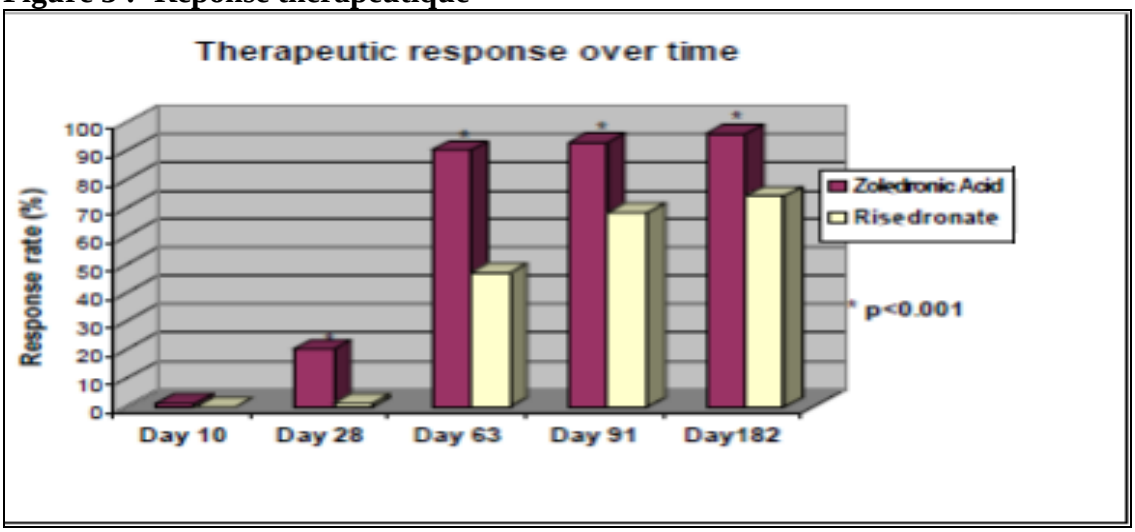
Tableau 28 : Résultats combinés des études sur la maladie osseuse de Paget

Critères d'évaluation principaux	Acide zolédronique injectable 5 mg	Risédronate 30 mg	Valeur de *p*
Critère d'efficacité principal			
Pourcentage de répondeurs à 6 mois	96 % (169/176)	74 % (127/171)	< 0,001
Normalisation du taux de PAS	89 % (156 /176)	58 % (99/171)	< 0,0001
Critères d'efficacité secondaires			
Marqueurs de renouvellement osseux			
Comparaison du logarithme du ratio de CTx sérique au jour 10	0,09	0,50	< 0,001
Comparaison du logarithme du ratio de α-CTx urinaire au jour 10	0,05	0,54	< 0,001

Comparaison du logarithme du ratio de PAS au jour 28	0,49	0,71	< 0,001
Répondeurs			
Proportion de sujets qui ont affiché une normalisation au jour 28	7 % (13/176)	1 % (1/170)	< 0,001
Délai avant la première réponse thérapeutique (moyenne/médiane en jours)	62,8/64	100,6/89	< 0,001

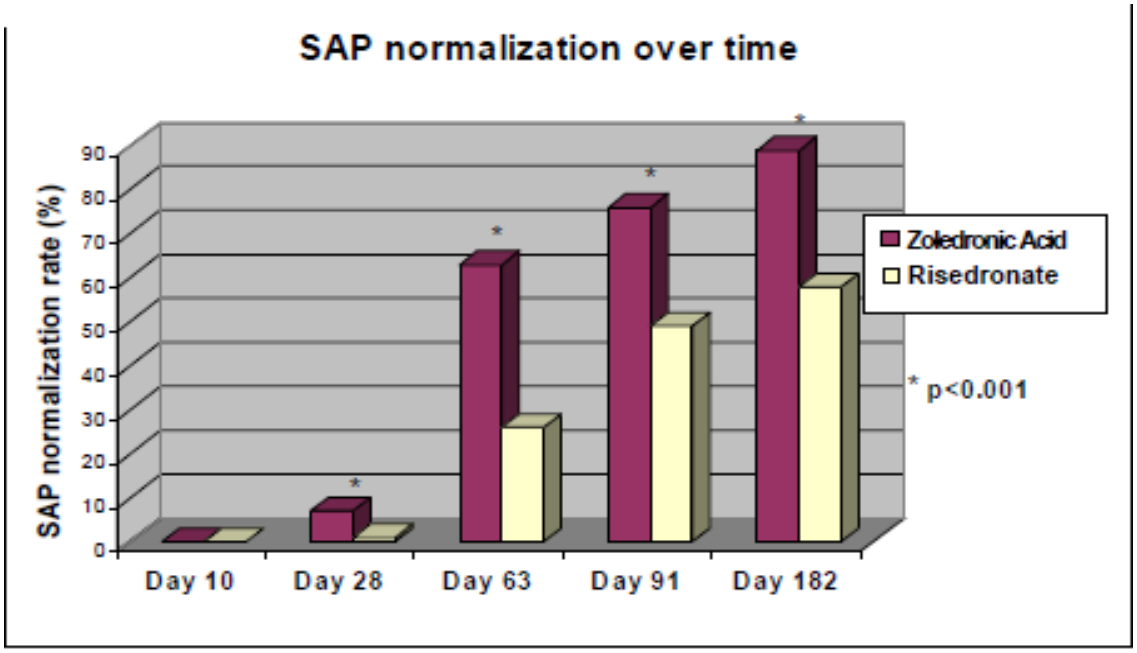
À 6 mois (182 jours), les données combinées des deux études ont montré que 96,0 % (169/176) des patients traités par l'acide zolédronique injectable avaient présenté une réponse thérapeutique contre 74,3 % (127/171) des patients traités par du risédronate ($p < 0,001$) (voir Figure 3). De plus, à 6 mois, 88,6 % (156/176) des patients traités par l'acide zolédronique injectable ont obtenu une rémission (normalisation du taux de PAS), contre 57,9 % (99/171) des patients traités par le risédronate ($p < 0,0001$) (voir Figure 4).

Figure 3 : Réponse thérapeutique



Réponse thérapeutique au fil du temps :
Visite n/N (proportion) : Jour 10 : Acide zolédronique injectable 2/165 (0,01); Ris 0/165 (0,00); Jour 28 : Acide zolédronique injectable 35/176 (0,20); Ris 2/170 (0,01); Jour 63 : Acide zolédronique injectable 158/176 (0,90); Ris 81/171 (0,47); Jour 91 : Acide zolédronique injectable 163/176 (0,93); Ris 116/171 (0,68); Jour 182 : Acide zolédronique injectable 169/176 (0,96); Ris 127/171 (0,74).

Figure 4 : Normalisation du taux de PAS au fil du temps



Normalisation du taux de PAS au fil du temps :
Visite n/N (proportion) : Jour 10 : Acide zolédronique injectable 0/165 (0,00); Ris 0/165 (0,00); Jour 28 : Acide zolédronique injectable 13/176 (0,07); Ris 1/170 (0,01); Jour 63 : Acide zolédronique injectable 111/176 (0,63); Ris 45/171 (0,26); Jour 91 : Acide zolédronique injectable 134/176 (0,76); Ris 83/171 (0,49); Jour 182 : Acide zolédronique injectable 156/176 (0,89), Ris 99/171 (0,58).

Délai d'action

Un traitement par l'acide zolédronique injectable entraîne une réponse plus rapide au traitement qu'un traitement par le risédronate. Le délai médian avant la réponse thérapeutique était nettement plus court (64 jours) pour l'acide zolédronique que pour le risédronate (89 jours) (voir Tableau 29).

Tableau 29 : Délai avant la première réponse thérapeutique (patients en intention de traiter)

Traitement	Durée moyenne (médiane) en jours	N	Nombre de répondeurs	Valeur de *p*[(1)]
Acide zolédronique injectable	62,8 (64)	182	169	< 0,0001
Risédronate	106,6 (89)	175	131	---

Une réponse thérapeutique est définie comme une normalisation du taux de PAS ou une réduction ≥ 75 % par rapport aux valeurs de départ de l'excès de PAS. N est le nombre de patients.
[1] La valeur de *p* est calculée d'après le test de Wald du modèle de régression des hasards proportionnels de Cox.

Réponse thérapeutique par facteurs de la maladie

La réponse thérapeutique à l'acide zolédronique était semblable dans tous les groupes démographiques et de gravité de la maladie (sexe, âge, traitements antérieurs par des bisphosphonates et gravité de la maladie). À 6 mois, dans chacun des sous-groupes de gravité de la maladie au départ (PAS au départ < 3 x LSN, ≥ 3 x LSN), le pourcentage de patients traités par l'acide zolédronique injectable qui ont affiché une réponse thérapeutique était de 96,7 % et

95,3 %, comparativement aux patients traités par du risédronate à 74,7 % et 73,6 %, respectivement avec un $p < 0,0001$ pour les deux groupes (voir Tableau 30.

Chez les patients qui avaient reçu un traitement par des bisphosphonates oraux auparavant, la réponse thérapeutique observée a été nettement plus importante avec l'acide zolédronique injectable (96,4 %) qu'avec le risédronate (55,0 %) ($p < 0,0001$). Chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement, une réponse thérapeutique plus importante a également été observée avec l'acide zolédronique injectable (97,6 %) comparativement au risédronate (85,5 %) ($p = 0,0075$) (voir Tableau 30).

Tableau 30 : Proportion de patients ayant obtenu une réponse thérapeutique à 6 mois selon les marqueurs de la maladie

Sous-groupe	Acide zolédronique injectable n/N (Proportion)	Risédronate n/N (Proportion)	Valeur de p[1] pour la différence de traitement
PAS au départ			
< 3xLSN	87/90 (0,97)	74/99 (0,75)	< 0,0001
≥ 3xLSN	82/86 (0,95)	53/72 (0,74)	< 0,0001
Traitement antérieur de la maladie osseuse de Paget			
Bisphosphonates par voie orale	53/55 (0,96)	33/60 (0,55)	< 0,0001
Bisphosphonates par voie intraveineuse	22/25 (0,88)	21/26 (0,81)	0,4590
Clodronate	6/6 (1,00)	2/2 (1,00)	S.O.
Autres	8/8 (1,00)	6/7 (0,86)	0,2733
Aucun traitement antérieur	80/82 (0,98)	65/76 (0,86)	0,0075
Symptômes de douleur lors de la sélection			
Non	60/60 (1,00)	54/66 (0,82)	0,0006
Oui	109/116 (0,94)	73/105 (0,70)	< 0,0001

PAS = phosphatases alcalines sériques.
LSN = limite supérieure normale.
Une réponse thérapeutique est définie comme une normalisation du taux de PAS ou une réduction ≥ 75 % par rapport aux valeurs de départ de l'excès de PAS.
N = nombre de patients pour lesquels la valeur initiale du taux de PAS et au moins une mesure de ce taux après le début de l'étude sont disponibles.
n = nombre de patients affichant une réponse thérapeutique lors de la visite.
[1] La valeur de p est fondée sur un contrôle par un test de Mantel-Haenszel pour chaque catégorie de l'étude.

La variation relative du taux de PAS au jour 28 (le tiers de sept paramètres d'efficacité secondaires de la méthode de test fermée) pour les études pivots combinées a révélé une réduction plus importante par rapport aux valeurs de départ pour l'acide zolédronique comparativement au risédronate ($p < 0,001$). La baisse significative du taux de PAS avec l'acide zolédronique injectable comparativement au risédronate a aussi été démontrée aux jours 10, 63, 91 et 182 pendant la période d'observation prolongée.

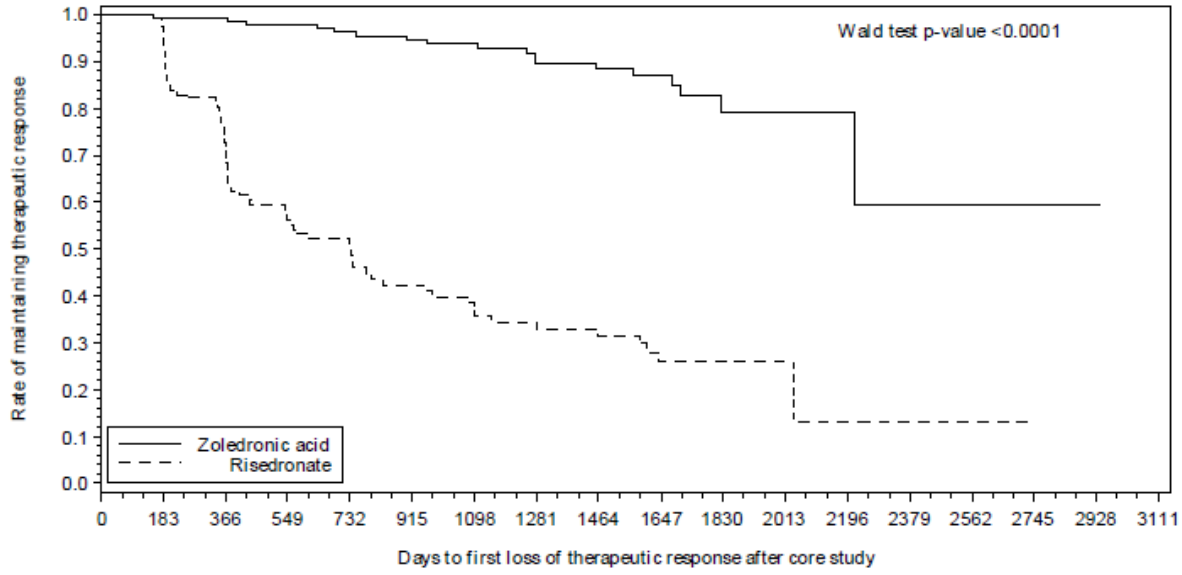
Période d'observation prolongée
Maladie osseuse de Paget : Les patients qui avaient été classés comme répondeurs à la fin de l'étude principale de 6 mois pouvaient participer à une période de suivi prolongée. Étant donné

qu'un nombre plus élevé de patients traités par l'acide zolédronique injectable ont atteint les critères de réponse thérapeutique, un plus grand nombre de ces patients (N = 153) ont pu entrer dans la période d'observation prolongée, comparativement à ceux traités par le risédronate (N = 115). À la suite d'une période de suivi moyenne de 3,8 ans après l'administration initiale du médicament, la proportion de patients devant mettre fin à la période d'observation prolongée en raison de la nécessité d'administrer un traitement subséquent (jugement clinique) a été plus élevée dans le cas du risédronate (48 patients, ou 41,7 %) qu'avec l'acide zolédronique (11 patients, ou 7,2 %). L'estimation de Kaplan-Meier du délai moyen d'interruption de la période d'observation prolongée en raison de la nécessité d'administrer un traitement subséquent contre la maladie osseuse de Paget à la suite de l'administration de la dose initiale a été plus long dans le cas de l'acide zolédronique (7,7 ans) qu'avec le risédronate (5,1 ans).

La fréquence cumulative de maintien de la réponse thérapeutique au cours de la période d'observation prolongée est présentée à la Figure 5.

Six patients ayant obtenu une réponse thérapeutique 6 mois après le traitement par l'acide zolédronique injectable et qui, par la suite, ont présenté une récidive pendant la période d'observation prolongée, ont reçu un traitement subséquent par l'acide zolédronique injectable - le délai moyen entre les 2 traitements ayant été de 6,5 ans. Cinq de ces 6 patients affichaient un taux de PAS dans les limites de la normale après 6 mois (report en aval de la dernière observation) (83,3 %, IC à 95 % : 35,9 %, 99,6 %).

Figure 5 : Fréquence cumulative de maintien de la réponse thérapeutique au fil du temps



Délai de la première perte de réponse thérapeutique : la survenue d'un taux de PAS ne répondant plus aux critères de réponse thérapeutique (réduction inférieure à 75 % de l'excès de PAS et/ou taux de PAS plus élevé que la limite supérieure de l'intervalle des valeurs normales).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études d'innocuité osseuse

La relation dose-réponse et la durée d'action d'une perfusion unique d'acide zolédronique (0,8 – 500 µg/kg) ont été étudiées chez des rats adultes ovariectomisés (OVX) pendant 8 mois après l'administration de la dose, ce qui correspond à environ 8 cycles de remodelage sur 2,7 ans chez l'être humain. Une dose unique d'acide zolédronique a protégé contre la perte osseuse induite par l'ovariectomie; l'importance et la durée de l'effet étaient fonction de la dose. Les deux doses les plus élevées de 100 et 500 µg/kg ont augmenté de manière significative la densité minérale osseuse totale, le volume osseux trabéculaire, ainsi que le nombre et la densité des possibilités de connexion trabéculaire à des valeurs supérieures à celles des témoins ayant subi une intervention fictive. Les doses inférieures ont produit un effet plus faible et moins prolongé. Les tests mécaniques effectués à l'arrêt de l'étude ont montré une augmentation en fonction de la dose de la résistance osseuse à des valeurs supérieures à celles des témoins ayant subi une intervention simulée à la dose la plus élevée. L'analyse histomorphométrique et le dosage de la concentration plasmatique d'ostéocalcine ont confirmé que la formation du tissu osseux était présente 32 semaines après l'administration, même à la dose la plus élevée (500 µg/kg). Chez le rat, cela correspond à une dose environ 3,4 fois plus élevée que la dose de 5 mg administrée à un patient de 50 kilogrammes.

En outre, deux études ont été réalisées chez des rats OVX (traitement de 12 mois avec 0,3, 1,5 et 7,5 µg/kg) et des singes rhésus OVX (traitement de 16 mois avec 0,5, 2,5 et 12,5 µg/kg) en pratiquant des injections sous-cutanées une fois par semaine. L'acide zolédronique a empêché toutes les modifications induites par l'ovariectomie au niveau de la densité minérale osseuse, des propriétés mécaniques de l'os et des marqueurs biochimiques du métabolisme osseux dans le sérum et l'urine; cet effet était fonction de la dose. Souvent, une efficacité totale était acquise dès la dose intermédiaire, tandis que la dose faible n'avait qu'un effet léger ou aucun effet. Le traitement médicamenteux était bien toléré : aucun effet indésirable significatif sur le plan clinique n'a été observé dans l'une ou l'autre des espèces. Les analyses histomorphométriques statique et dynamique des os dans ces deux expériences ont montré que l'acide zolédronique a empêché les modifications induites par l'ovariectomie dans les os trabéculaires et les os de Havers; cet effet était fonction de la dose. En outre, aucune indication d'anomalie du tissu osseux ou de la moelle osseuse, ni aucun signe de défaut de minéralisation, ni aucune accumulation de tissu ostéoïde ni aucun os fibreux n'ont été décelés chez les animaux traités. Exception faite de son pouvoir anti-résorption élevé, l'effet de l'acide zolédronique sur l'os était qualitativement semblable à celui publié pour d'autres bisphosphonates. Ces résultats attestent de l'innocuité osseuse chez un rongeur de laboratoire et un primate non humain selon un schéma posologique plus intensif et une dose annuelle totale 5 à 8 fois plus élevée (en se fondant sur une dose de 5 mg chez l'homme) que la dose prévue pour être administrée une fois par an chez l'être humain. Dans l'ensemble, les résultats fournissent des preuves précliniques de l'efficacité et de l'innocuité osseuses de l'acide zolédronique.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Tableau 31 : Toxicité aiguë

Espèce	Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Observations
Rat	i.v.	0,6, 6, 30, 60, 80	≥ 6 mg/kg : mortalité et signes cliniques 6 mg/kg : lésions dans les tubules rénaux causées par le médicament à l'étude DL_{50} = environ 13 mg/kg
Rat	i.v.	1,6, 8, 16, 32	≥ 8 mg/kg : mortalité, signes cliniques, observations à l'autopsie dans les reins, le foie et le tractus gastro-intestinal ≥ 1,6 mg/kg : ↓ poids corporel, consommation d'aliments, irritation au point d'injection dose non létale maximum : 1,6 mg/kg dose létale minimum : 8 mg/kg
Chien	i.v.	2, 10	2 mg/kg : absence de signes cliniques 10 mg/kg : signes cliniques, mortalité après 6 jours, hémorragie intestinale
Souris	s.c.	10, 50	10 mg/kg : absence de signes cliniques 50 mg/kg : mortalité, signes cliniques DL_{50} = 10 à 50 mg/kg chez les mâles et > 10 mg/kg chez les femelles
Rat	Orale	200, 2000	≥ 200 mg/kg : ↓ poids corporel, consommation d'aliments, signes cliniques, observations à l'autopsie dans l'estomac : lésions de plus grande taille et rouges 2000 mg/kg : 100 % de mortalité

L'acide zolédronique administré par voie parentérale avait, à court terme, des effets toxiques modérés ou marqués chez la souris, le rat et le chien, espèces chez qui le rein a été désigné comme étant un organe cible.

Toxicité subaiguë et chronique

Tableau 32 : Toxicité subaiguë et chronique

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Observations
Voie intraveineuse				
Étude de 10 jours visant à établir l'intervalle posologique	Rat	i.v.	0,06, 0,6, 6	0,06 mg/kg : bonne tolérance 0,6 mg/kg : signes cliniques, observations microscopiques dans les reins, foie 6 mg/kg : sacrifice en raison de signes cliniques graves, observations microscopiques dans les os, les reins, l'estomac, le foie, le thymus, la rate et les ganglions lymphatiques Niveau sans effet nocif observé : 0,06 mg/kg
2 semaines	Rat	i.v.	0,06, 0,6, 3,2 (tous les 3 jours pendant 18 jours)	≥ 0,06 mg/kg : irritation locale, modifications osseuses d'origine pharmacologique ≥ 0,6 mg/kg : lésions gastriques 3,2 mg/kg : mortalité, signes cliniques, ↓ poids corporel/consommation d'aliments, modifications des paramètres biologiques cliniques, ↑ poids des surrénales, des reins et du foie, néphropathie, hypertrophie hépatocellulaire Niveau sans effet nocif observé : non déterminé
Étude de 10 jours visant à établir l'intervalle posologique	Chien	i.v.	0,1, 1	≥ 0,1 mg/kg : observations microscopiques dans l'os costal, points d'injection 1 mg/kg : signes cliniques, observations microscopiques dans l'estomac, l'intestin, le foie, les poumons et le thymus Niveau sans effet nocif observé : 0,1 mg/kg
4 semaines + 1 mois de rétablissement	Chien	i.v.	0,02, 0,06, 0,2	≥ 0,06 mg/kg : signes cliniques 0,2 mg/kg : signes cliniques, observations microscopiques dans le tractus gastro-intestinal Niveau sans effet nocif observé : 0,02 mg/kg
3 mois + 1 mois de rétablissement	Chien	i.v.	0,01, 0,03, 0,1→0,2	≥ 0,01 mg/kg : atrophie des voies génitales (F), ↑ spongiose osseuse primitive, histiocytose splénique, inflammation pulmonaire, atrophie thymique ≥ 0,03 mg/kg : sacrifice des moribonds (doses de 0,1→0,2 mg/kg) pour cause d'irritation au point d'injection, ↓ poids corporel/consommation d'aliments, ↑ ALAT/ASAT, ↓ phosphatase alcaline osseuse, PO4, créatinine et ↓ indices érythrocytaires, ulcération au point d'injection, lésions rénales, atrophie des voies génitales (M) et du pancréas, inflammation de la vessie, de l'œsophage, de l'estomac et du foie

				Niveau sans effet nocif observé : non déterminé
Voie intraveineuse				
26/52 semaines + 6 mois de rétablissement	Chien	i.v.	0,005, 0,03, 0,1	Toutes les doses : irritation au point d'injection, ↓ phosphate, modifications osseuses d'origine pharmacologique ≥ 0,03 mg/kg : observations microscopiques dans les reins, le tractus gastro-intestinal, ↓ azote uréique du sang, ↑ protéines totales 0,1 mg/kg : ↓ créatinine, ↑ ASAT, ↓ Ca. Niveau sans effet nocif observé : 0,005 mg/kg
Analyses osseuses (26/52 semaines + 6 mois de rétablissement)	Chien	i.v.	0,005, 0,03, 0,1	Tous les paramètres biomécaniques d'évaluation de la qualité du tissu osseux ont montré soit une absence d'effet néfaste soit une amélioration de la qualité aux doses efficaces sur le plan pharmacologique
Voie sous-cutanée				
Étude de 10 jours visant à établir l'intervalle posologique	Rat	s.c.	0,2, 0,6, 2	2 mg/kg : signes cliniques, modifications microscopiques dans les reins, le foie, la rate, le thymus, les ganglions lymphatiques, les poumons et les surrénales ≥ 0,6 mg/kg : signes cliniques ≥ 0,2 mg/kg : irritation locale aux points d'injection
1 mois + 1 mois de rétablissement	Rat	s.c.	0,02, 0,06, 0,2	0,2 mg/kg : enflure au point d'injection, signes cliniques, observations microscopiques dans le foie et les ganglions lymphatiques ≥ 0,06 mg/kg : signes cliniques, observations microscopiques dans la rate, aux points d'injection et dans les muscles squelettiques Niveau sans effet nocif observé : 0,02 mg/kg
3 mois + 1 mois de rétablissement	Rat	s.c.	0,01, 0,03, 0,1	Traitement toléré sans mortalité jusqu'à 0,1 mg/kg, inclusivement Modifications osseuses d'origine pharmacologique. Niveau sans effet nocif observé : 0,01 mg/kg chez les femelles. Pas de niveau sans effet nocif observé chez les mâles en raison d'une réduction du poids corporel et de la consommation d'aliments à toutes les doses
6/12 mois + 6 mois de rétablissement	Rat	s.c.	0,001, 0,003, 0,01	0,001 mg/kg : ↓ phosphatase alcaline osseuse, ↑ nombre de réticulocytes, hémosidérose et congestion spléniques, ↑ hématopoïèse splénique, ↑ cellular de la moelle osseuse fémorale et tibiale, modifications osseuses d'origine pharmacologique. Absence d'effet néfaste après 12 mois de traitement, selon la morphométrie osseuse 0,003 mg/kg : ↓ paramètres érythrocytaires, ↑ fibrinogène, modifications

				dans les tubules rénaux, néphropathie évolutive 0,01 mg/kg : atrophie tubulaire testiculaire Aucun effet néfaste apparent sur la morphométrie tibiale Niveau sans effet nocif observé : 0,001 mg/kg

Orale				
13 semaines	Souris	Orale	0, 0,3, 3, 10, 30→20	0,3 - 30→20 mg/kg : mortalité, signes respiratoires, ↓ consommation d'aliments, modifications osseuses d'origine pharmacologique 3 - 30→20 mg/kg : ↓ poids corporel, inflammation du larynx, de la trachée et des bronches
Étude de 10 jours visant à établir l'intervalle posologique	Rat	Orale	1, 10, 100	1 et 10 mg/kg : bonne tolérance 100 mg/kg : mortalité et sacrifice des moribonds après 1 semaine, signes cliniques, gastrite, nécrose du tractus gastro-intestinal, lésions aiguës des tubules rénaux, modifications hépatiques, déplétion lymphoïde (rate, thymus)
1 mois + 1 mois de rétablissement	Rat	Orale	62060	6 mg/kg : bonne tolérance ≥ 20 mg/kg : signes cliniques, foie, rate, ganglions lymphatiques 60 mg/kg : décès, tractus gastro-intestinal, reins, glandes salivaires, thymus, surrénales, poumons, trachée Niveau sans effet nocif observé : 6 mg/kg
6 mois + 1 mois de rétablissement	Rat	Orale	0,1, 1, 10	≥ 0,1 mg/kg : os ≥ 1 mg/kg : signes cliniques 10 mg/kg : mortalité Niveau sans effet nocif observé : 0,1 mg/kg
10 jours	Chien	Orale	1→30, 10 (pour 9 jours), 30 (pour 10 jours)[a]	1→30 mg/kg : signes cliniques, observations microscopiques dans les reins, l'œsophage, le foie, modifications osseuses d'origine pharmacologique 10 mg/kg : aucune constatation significative
1 mois	Chien	Orale	3, 10, 30	≥ 3 mg/kg : signes cliniques ≥ 10 mg/kg : décès, foie, poumon, thymus 30 mg/kg : gencive, pancréas, surrénales
6 mois + 1 mois de rétablissement	Chien	Orale	0,01, 0,1, 1	Bonne tolérance jusqu'à 1 mg/kg. Les modifications osseuses histologiques ont été considérées comme étant d'origine pharmacologique. Niveau sans effet nocif observé : 1 mg/kg

[a] À compter du jour 9 de l'administration de la dose : 30 mg/kg pour 10 jours supplémentaires

Toxicité pour la fonction reproductrice

Tableau 33 : Toxicité pour la fonction reproductrice

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Observations
Segment I	Rat	s.c.	0,01, 0,03, 0,1	≥ 0,01 : toxicité chez la mère et effets sur la parturition d'une gravité telle qu'il fut mis un terme à l'étude au jour 7 de l'allaitement
Détermination de l'intervalle posologique pour le segment II	Rat	s.c.	0,2, 0,6, 2	≥ 0,2 mg/kg : irritation au point d'injection ≥ 0,6 mg/kg : ↓ poids corporel maternel Mort de la progéniture de 9 mères sur 10 (mort de l'embryon ou du fœtus), 2 fœtus seulement pour la 10^{e} mère (dont un avec division du voile du palais)
Segment II	Rat	s.c.	0,1, 0,2, 0,4	≥ 0,2 mg/kg : ↓ poids corporel de la mère, ↓ poids du fœtus, anomalies des viscères et/ou du squelette avec côtes ondulées et retard de maturation du squelette 0,4 mg/kg : résorption totale des fœtus chez 9 mères sur 24, chez certains fœtus : œdème, division du voile du palais, mâchoire inférieure trop courte, anomalie de l'ossification
Détermination de l'intervalle posologique pour le segment II (femelles non gravides)	Lapin	s.c.	0,2, 0,6, 2	0,6 ou 0,2 mg/kg : doses convenant à l'étude principale.
Détermination de l'intervalle posologique pour le segment II (femelles gravides)	Lapin	s.c.	0,1, 0,2, 0,4	0,2, 0,4 mg/kg : cessation prématurée en raison de signes cliniques et de manifestations de toxicité graves 0,1 mg/kg : ↓ poids fœtal, absence de signes d'anomalie du développement fœtal
Segment II	Lapin	s.c.	0,01, 0,03, 0,1	Toxicité chez la mère à 0,01 mg/kg en raison d'une ↓ de la calcémie Pas de toxicité envers l'embryon ou le fœtus, ni de tératogenèse

Les effets indésirables pour la mère ont été associés à une hypocalcémie provoquée par le médicament.

Cancérogenèse

Des essais biologiques longitudinaux classiques de l'action cancérogène ont été menés chez des souris et des rats. Les souris ont reçu des doses orales d'acide zolédronique de 0,1, 0,5 ou 2,0 mg/kg/jour. Il y avait une incidence accrue d'adénomes de la glande de Harderian chez les mâles et les femelles dans tous les groupes de traitement (à des doses ≥ 0,002 fois la dose intraveineuse humaine prévue, d'après une comparaison des surfaces corporelles relatives). Ces augmentations n'ont pas été reliées à l'administration d'acide zolédronique car leur survenue n'était pas fonction de la dose et leur incidence se situait dans l'intervalle normal traditionnel pour des animaux de cet âge soumis à de telles contraintes de laboratoire. De plus, ces néoplasmes ne revêtent aucune signification biologique car l'être humain ne possède pas cet organe hautement spécialisé qu'est la glande de Harder ni aucun organe analogue connu. Les rats ont reçu des doses orales d'acide zolédronique de 0,1, 0,5 ou 2,0 mg/kg/jour. Aucune incidence accrue de tumeurs n'a été observée.

Tableau 34 : Cancérogenèse

Espèce	Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Observations
Souris	Orale	0,1, 0,3, 1,0	≥ 0,1 mg/kg : hyperostose non proliférante ≥ 0,3 mg/kg : ↓ poids corporel
Rat	Orale	0,1, 0,5, 2,0	≥ 0,1 mg/kg : hyperostose non proliférante ≥ 0,5 mg/kg : ↓ poids corporel, consommation d'aliments 2,0 mg/kg : ↑ hématopoïèse extramédullaire

L'acide zolédronique n'a pas démontré de pouvoir cancérogène lors d'études de cancérogénicité menées chez le rat et comportant l'administration de cet agent par voie orale.

Mutagenèse

L'acide zolédronique n'était pas génotoxique dans le test d'Ames (pouvoir mutagène sur les bactéries), dans le test sur les lignées de cellules ovariennes de hamster chinois ou le test de mutation génétique dans les cellules d'ovaire de hamster chinois, avec ou sans activation métabolique. L'acide zolédronique n'était pas génotoxique dans le test du micronoyau chez le rat *in vivo*.

Tableau 35 : Mutagenèse

Type d'étude	Observations
In vitro: Ames[a], Ames[b], Ames[c] Intervalle : [a]5000 µg/plaque (-S9/+S9), [b]390 - 25 000µg/plaque, [c]1250 µg/plaque (- S9/+ S9)	Négatif
In vitro : test cytogénétique sur des cellules de hamster chinois Intervalle : 9,7 à 1250 µg/mL	Négatif
In vitro : test de mutation génique sur des cellules de	Négatif

hamster chinois V79 Intervalle : 2 à 15 µg/mL	
In vivo : test du micronoyau chez le rat Intervalle 2,6 à 10,4 mg/kg	Négatif

[a] Matériel bactérien (*S. typhimurium*), avec ou sans activation métabolique. [b] Lot de référence
[c] Matériel bactérien (*S. typhimurium* / *E. coli*), avec ou sans activation métabolique.

Aucun signe de pouvoir mutagène de l'acide zolédronique n'a été observé lors d'une série d'épreuves ayant porté sur divers paramètres de pouvoir génotoxique.

Altération de la fécondité :

Des rates ont reçu une dose sous-cutanée quotidienne d'acide zolédronique de 0,01, 0,03 ou 0,1 mg/kg à compter de 15 jours avant l'accouplement et pendant toute la durée de la gestation. Les effets observés dans le groupe qui a reçu la dose la plus forte (équivalente à l'exposition générale chez l'humain après l'administration par voie i.v. d'une dose de 5 mg, d'après une comparaison d'ASC), comprenaient l'inhibition de l'ovulation et la diminution du nombre de rates gravides. Les effets observés dans les groupes qui ont reçu la dose intermédiaire et la dose élevée (équivalentes à 0,3 et à 1 fois l'exposition générale chez l'humain après l'administration par voie i.v. d'une dose de 5 mg, d'après une comparaison d'ASC) comprenaient l'augmentation du nombre de pertes avant implantation et la diminution du nombre d'implantations et de fœtus viables.

RÉFÉRENCES

1. Arden-Cordone M, Siris E, Lyles K, et al., Antiresorptive effect of a single infusion of microgram quantities of zoledronate in Paget's disease of bone. *Calcif Tissue Int* 1997; 60: 415-418.

2. Buckler H, Fraser W, Hosking D, et al., Single infusion of zoledronate in Paget's disease of bone: a placebo-controlled, dose-ranging study. *Bone* 1999; 24 (S5): 81S-85S.

3. Garnero P, Gineyts E, Schaffer A, et al., Measurement of urinary excretion of nonisomerized and beta-isomerized forms of type I collagen breakdown products to monitor the effects of the biphosphonate zoledronate in Paget's disease. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 354-360.

4. Green JR, Müller K, Jaeggi KA. Preclinical Pharmacology of CGP 42-446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 745-751.

5. Green J, Seltenmeyer Y, Jaeggi K, Widler L, Renal tolerability profile of novel, potent bisphosphonates in two short-term rat models, *Pharmacol Toxicol* 1997; 80: 225-230.

6. Risser F, Pfister C, Degen P, An enzyme inhibition assay for the quantitative determination of the new bisphosphonate zoledronate in plasma. *J Pharm Biomed Anal* 1997; 15: 1877-1880.

7. Body JJ, Diel I, Bell R. Profiling the safety and tolerability of bisphosphonates. Semin Oncol. 2004 Oct;31(5 Suppl 10):73-8.

8. Reid IR, et al. Intravenous zoledronic acid in post menopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med 2002*; 346:653-661.

9. Hornby SB, Evans GP, Hornby SL, Pataki A, Glatt M, Green JR. Long-Term Zoledronic Acid Treatment Increases Bone Structure and Mechanical Strength of Long Bones of Ovariectomized Adult Rats. *Calcif Tissue Int* 2003; 72:519–527.

10. Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown JP, Saidi Y, Mesenbrink P, Su G, Pak J, Zelenakas K, Luchi M, Richardson P, Hosking D. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med.* 2005 Sep 1;353(9):898-908.

11. Rogers MJ. New insights into the molecular mechanism of action of bisphosphonates. *Curr Pharmaceut Design* 2003; 9 (32):2643-2658

12. Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, Ebetino FH, Rojers MJ. Structure-Activity Relationships for inhibition of Farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates.*J Pharmacol Exper Ther* 2001; 296(2):235-242.

13. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA,et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis (HORIZON Pivotal Fracture Trial). *N Engl J Med.* 2007; 356(18):1809-22.

14. Lyles KW, Col.n-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med.* 2007;Sept 17, [Epub ahead of print].

15. Reid DM, Devogelaer J-P, Saag K, Roux C, Lau C-S, Reginster J-Y, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1253–63

16. Monographie d'Aclasta, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., numéro de contrôle : 174652, date de révision : 11 septembre 2013.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

[Pr]Taro-Zoledronic Acid
(acide zolédronique injectable)
pour perfusion intraveineuse
5 mg/100 mL

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de Taro-Zoledronic Acid pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Taro-Zoledronic Acid. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Étant donné qu'on ne sait pas combien de temps il est possible d'administrer Taro-Zoledronic Acid dans le traitement de l'ostéoporose, vous devrez discuter régulièrement avec votre médecin de la nécessité de poursuivre le traitement afin d'établir si Taro-Zoledronic Acid vous convient toujours. (Remarque : Taro-Zoledronic Acid est approuvé seulement pour être employé une seule fois dans la prévention de l'ostéoporose postménopausique).

Les raisons d'utiliser ce médicament :
Taro-Zoledronic Acid est utilisé :

- pour le traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée dans le but de réduire le risque de fractures (os qui se rompent) de la hanche ou de fractures vertébrales ou non vertébrales, à raison de 1 dose par an;
- comme traitement visant à augmenter la densité minérale osseuse chez les hommes atteints d'ostéoporose, à raison de 1 dose par an;
- pour le traitement et la prévention de l'ostéoporose causée par les médicaments glucocorticoïdes (p. ex., la prednisone) chez les hommes et les femmes, en vue d'augmenter la densité minérale osseuse, à raison de 1 dose par an;
- pour la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées ayant une faible masse osseuse, en traitement unique.
- pour le traitement de la maladie osseuse de Paget, en traitement unique.

Les effets de ce médicament :
Taro-Zoledronic Acid contient de l'acide zolédronique, lequel fait partie d'un groupe de produits appelés bisphosphonates.

Taro-Zoledronic Acid se fixe spécifiquement sur le tissu osseux et ne reste pas dans votre système sanguin. Taro-Zoledronic Acid ralentit le processus de dégradation des os causé par des ostéoclastes. Ceci permet aux cellules ostéoblastes de reconstruire un nouveau tissu osseux de qualité.

Qu'est-ce que l'ostéoporose?
L'ostéoporose est une maladie caractérisée par un amincissement et un affaiblissement des os, qu'on observe fréquemment chez les femmes ménopausées et parfois aussi chez les hommes.

Qu'est-ce qu'est la maladie osseuse de Paget?
Dans la maladie osseuse de Paget, la dégradation osseuse est augmentée et le tissu osseux généré est anormal. Si la maladie osseuse de Paget n'est pas traitée, les os du crâne, de la colonne vertébrale ou des jambes deviennent difformes et anormalement fragiles. Ceci peut causer des problèmes tels que des douleurs osseuses ou de l'arthrose. Les os peuvent également se briser plus facilement. La maladie osseuse de Paget peut parfois être héréditaire. La maladie osseuse de Paget peut être diagnostiquée par un examen aux rayons X ou par un test sanguin.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament?
Vous ne devriez pas recevoir Taro-Zoledronic Acid si :

- votre médecin vous a dit que vous présentiez une un taux de calcium dans votre sang, trop faible (*hypocalcémie*) ou une carence en vitamine D;
- vous souffrez de troubles rénaux graves;
- vous êtes enceinte ou vous songez à le devenir;
- vous allaitez;
- vous êtes allergique (*hypersensible*) à l'acide zolédronique ou à n'importe lequel des autres ingrédients de Taro-Zoledronic Acid ou vous êtes allergique à tout autre bisphosphonate.

L'ingrédient médicinal :
l'acide zolédronique.

Les ingrédients non médicinaux importants :
Mannitol et citrate de sodium, eau pour injection.

La présentation :
Taro-Zoledronic Acid est une solution claire et incolore pour perfusion intraveineuse et se présente dans un flacon en verre transparent de 100 mL muni d'une capsule amovible en aluminium rouge doré. Chaque 100 mL apporte 5 mg d'acide zolédronique.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Assurez-vous d'avoir discuté du traitement par Taro-Zoledronic Acid avec votre médecin.

Si vous recevez un traitement par une autre forme d'acide zolédronique administré par voie intraveineuse, vous ne pouvez être traité par Taro-Zoledronic Acid.

Si vous prenez Taro-Zoledronic Acid, vous ne devez pas recevoir d'autres bisphosphonates (tels que l'alendronate, le risédronate, le clodronate, l'étidronate, l'ibandronate et le pamidronate) durant votre traitement.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Taro-Zoledronic Acid si :

- vous êtes incapable de prendre du calcium et/ou de la vitamine D de façon quotidienne;
- vous êtes enceinte ou vous songez à le devenir;
- vous allaitez;
- vous avez ou avez eu un problème rénal. La prise de Taro-Zoledronic Acid peut entraîner une détérioration de la fonction rénale, y compris l'insuffisance rénale.
- vous avez subi une ablation complète ou partielle des glandes parathyroïdes ou thyroïde;
- vous avez subi une ablation de segments de votre intestin;
- vous avez besoin de soins dentaires tels qu'un traitement de canal ou une extraction dentaire (ceci n'inclut pas un nettoyage dentaire de routine). Votre médecin peut vous demander de passer un examen dentaire avant le traitement avec Taro-Zoledronic Acid et de recevoir les soins préventifs nécessaires. Vous devez maintenir vos nettoyages dentaires réguliers et avoir une bonne hygiène de la bouche;
- vous avez des battements de cœur rapide et irréguliers;
- vous avez soudainement un mal de tête ou un engourdissement du visage ou des membres, particulièrement si cet engourdissement atteint un seul côté; vous présentez de la confusion et avez de la difficulté à parler ou à comprendre ce que l'on vous dit; vous avez des problèmes visuels, de la difficulté à marcher ou à conserver votre équilibre;
- vous faites une crise d'asthme quand vous prenez de l'AAS (acide acétylsalicylique, comme Aspirin®);
- vous éprouvez une douleur à la hanche, à l'aine ou à la cuisse; Taro-Zoledronic Acid peut causer des fractures inhabituelles de l'os de la cuisse.

Taro-Zoledronic Acid n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans.

Taro-Zoledronic Acid doit être administré par perfusion intraveineuse d'une durée d'au moins 15 minutes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Dites à votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris ceux que vous avez achetés sans ordonnance. Il est particulièrement important pour votre médecin de savoir si vous prenez :

- des médicaments qui peuvent être dangereux pour vos reins (tels les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou AINS);
- des diurétiques (médicaments qui augmentent le volume des urines);
- des aminosides (un type de médicament utilisé pour traiter les infections graves).

Est-ce qu'on peut continuer nos activités quotidiennes? Après votre perfusion de Taro-Zoledronic Acid, vous pouvez accomplir vos activités habituelles, tel que rester debout, s'asseoir, marcher ou faire de l'exercice, sans aucune restriction.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Comment Taro-Zoledronic Acid est-il administré?
Taro-Zoledronic Acid est administré sous forme d'une perfusion unique dans une veine par votre médecin ou une infirmière.

Votre médecin vous demandera de boire au moins 2 verres d'eau (500 mL ou 2 tasses) avant et après le traitement.

Posologie habituelle :
Pour le traitement de l'ostéoporose : Dose unique annuelle de 5 mg.
Pour la prévention de l'ostéoporose : Traitement unique de 5 mg.
Pour la maladie osseuse de Paget : Traitement unique de 5 mg. La durée d'action de Taro-Zoledronic Acid peut être supérieure à un an, et votre médecin vous indiquera s'il est nécessaire de vous administrer un traitement subséquent.

L'infirmière ou le médecin pratiquant la perfusion pourra vous demander de rester pour une courte durée après la perfusion.

Il est très important de prendre des suppléments de calcium et de vitamine D en respectant les instructions de votre médecin afin de réduire le risque d'une diminution du taux de calcium dans le sang, de prévenir la perte de la masse osseuse et d'aider la formation osseuse.

Taro-Zoledronic Acid est à usage unique seulement et une injection complète doit être administrée tel qu'indiqué. Tout flacon ouvert inutilisé doit être jeté et ne doit pas être conservé.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tout médicament, Taro-Zoledronic Acid peut avoir des effets indésirables en plus de ses effets bénéfiques.

Effets secondaires les plus fréquents :
- Symptômes post-dose (fièvre, fatigue, frissons, malaise)
- Douleur ou raideur des os, des articulations et/ou des muscles
- Maux de tête
- Nausées
- Vomissements
- Douleur abdominale
- Essoufflement
- Diarrhée
- Douleur au dos
- Douleur dans les membres
- Symptômes rappelant ceux de la grippe
- Faiblesse
- Douleur
- Essoufflement
- Étourdissements
- Transpiration excessive
- Mauvaise digestion
- Diminution de l'appétit
- Douleur thoracique (à la poitrine) non cardiaque

Autres effets secondaires :
- Faible taux de calcium dans le sang (hypocalcémie), dont les symptômes comprennent des engourdissements ou des sensations de picotements (surtout autour de la bouche) et des spasmes musculaires. Communiquez sans tarder avec votre médecin si vous présentez un de ces symptômes après votre traitement par Taro-Zoledronic Acid.
- Réaction allergique pouvant entre autres se manifester par une éruption cutanée accompagnée de démangeaisons et d'enflure, notamment au visage et à la gorge
- Battements de coeur accélérés ou irréguliers
- Polyarthrite rhumatoïde/arthrite (inflammation des articulations)
- Infection des voies urinaires
- Constipation
- Taux élevé de cholestérol dans le sang
- Douleur à la mâchoire
- Douleur au cou
- Entorse articulaire
- Douleur post-traumatique
- Toux
- Congestion nasale
- Douleur pharyngolaryngée (douleur au fond de la bouche et dans la région des cordes vocales)
- Allergies saisonnières
- Sécheresse vaginale
- Névralgie sciatique (douleur à la jambe due à la compression ou à la lésion du nerf sciatique)
- Hypoesthésie (diminution de la sensibilité [toucher])
- Rares cas de déshydratation
- Symptômes post-dose persistants
- Problèmes à l'os de la mâchoire; dans de rares cas, ces problèmes s'accompagnent d'un retard de guérison et d'une infection, souvent à la suite de l'extraction d'une dent.
- Très rares cas de diminution de la tension artérielle (basse pression)
- Très rares cas de fracture inhabituelle d'une partie spécifique de l'os de la cuisse; si vous éprouvez une douleur nouvelle ou inhabituelle dans la cuisse ou dans l'aine, consultez votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	**Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien**	
	Seulement pour les effets secondaires graves	**Dans tous les cas**

Symptôme / effet		Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien	
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas
Fréquents	• *Symptômes post-dose :* fièvre, frissons, fatigue, douleurs, malaise	✓	
	• Douleurs aux os, aux articulations et/ou aux muscles ou raideur musculaire		✓
	• Maux de tête	✓	
	• Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales	✓	
	• Essoufflement	✓	
	• Étourdissements	✓	
	• Transpiration excessive	✓	
	• Éruption cutanée	✓	

Symptôme / effet		Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien	
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas
Peu fréquents	• Fatigue, faiblesse, léthargie	✓	
	• *Faible taux de calcium dans le sang (appelé hypocalcémie) :* engourdissements, sensations de picotements (surtout autour de la bouche) ou spasmes musculaires		✓
	• Battements de cœur rapide et irréguliers, palpitations	✓	
	• Mal de tête soudain, engourdissement du visage ou des membres, particulièrement si l'engourdissement atteint un seul côté; confusion et difficulté à parler ou à comprendre ce qu'on dit; problèmes visuels et difficulté à marcher ou à conserver son équilibre		✓
	• Insuffisance rénale (faiblesse, fatigue, perte d'appétit, enflure des yeux, des mains et des pieds), changements dans la couleur des urines ou absence de production d'urine; changements dans les résultats aux tests de la fonction rénale)		✓
	• Problèmes aux yeux (douleur aux yeux, sensibilité à la lumière, rougeur, baisse de la vision, inflammation)		✓
	• Réaction allergique	✓	
	• Réactions de la peau (rougeur, enflure et/ou douleur) au point de perfusion	✓	

Symptôme / effet		Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien	
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas
Rares	• *Ostéonécrose de la mâchoire :* engourdissement ou lourdeur de la mâchoire, piètre guérison des gencives (surtout après des soins dentaires) déchaussement des dents, exposition des os de la bouche, douleur à la bouche, aux dents ou à la mâchoire, enflure ou infection des gencives, mauvaise haleine)		✓
Très rares	• Difficulté à respirer accompagnée d'une respiration sifflante et de toux chez les patients asthmatiques allergiques à l'AAS	✓	
	• *Nécrose avasculaire (ostéonécrose) de la hanche ou du genou :* Irrigation sanguine insuffisante d'une région de l'os qui entraîne la mort du tissu osseux : douleurs osseuses, douleurs articulaires, spasmes musculaires, raideurs articulaires	✓	
	• Défaut de guérison d'un os fracturé (*absence de consolidation*) ou guérison anormalement longue d'un os fracturé (*retard de consolidation*) : douleur persistante à l'endroit de la fracture; signes de guérison de l'os absents ou pratiquement inexistants à l'imagerie médicale.	✓	
	• Réaction allergique grave, étourdissements et perte de conscience dus à une pression artérielle dangereusement basse		✓
	• Douleur à la cuisse ou à l'aine		✓

Si vous avez des questions au sujet de ces effets indésirables, consultez votre médecin.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de Taro-Zoledronic Acid, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER TARO-ZOLEDRONIC ACID

Conservez Taro-Zoledronic Acid à température ambiante entre 15 et 30 °C.

Gardez l'emballage d'origine intact et scellé jusqu'à ce que le médecin ou l'infirmière vous administre Taro-Zoledronic Acid.

Rappelez-vous de garder Taro-Zoledronic Acid ainsi que tout médicament dans un endroit sécuritaire hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS

Signalement des effets indésirables
Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php)
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste
  - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
  - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
    Santé Canada
    Indice de l'adresse : 0701E
    Ottawa (Ontario)
    K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php).

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse :
http://www.taro.ca

ou en communiquant avec le promoteur,
Taro Pharmaceuticals Inc.
130 East Drive, Brampton (Ontario) L6T 1C1

Numéro sans frais : 1-800-268-1975

Importé et distribué par :
Taro Pharmaceuticals Inc.
130 East Drive
Brampton (Ontario) L6T 1C1

Dernière révision : 16 octobre 2014