

## **Acide zolédronique** 5 mg solution pour perfusion

### **Guide d'information prescripteur dans le traitement de l'ostéoporose**

Ce document s'inscrit dans le cadre du plan de gestion des risques des spécialités à base d'acide zolédronique

Ce guide est destiné à vous aider pour la prescription d'Acide zolédronique 5 mg :

- Dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique et de l'ostéoporose masculine chez les patients à risque élevé de fracture, *notamment chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré.*
- Dans le traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fractures.

Ce guide est accompagné d'un livret d'information destiné aux patients que vous devez leur remettre à l'initiation du traitement.

### Conditions de bon usage :

- L'acide zolédronique est administré **une seule fois** par an sous forme d'une perfusion intraveineuse lente sur **au moins 15 minutes**.
- Une altération de la fonction rénale a été observée après l'administration d'acide zolédronique, particulièrement chez les patients présentant une altération rénale préexistante ou d'autres facteurs de risques comme un âge avancé, la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques ou de diurétiques ou en cas de déshydratation survenant après l'administration d'acide zolédronique. L'insuffisance rénale nécessitant une dialyse ou ayant une issue fatale est rarement survenue chez les patients présentant une altération de la fonction rénale sous-jacente ou avec un des facteurs de risque décrits ci-dessous.
- Les précautions suivantes doivent être prises en compte afin de minimiser le risque d'effets indésirables rénaux. :
  - La clairance de la créatinine doit être mesurée avant chaque administration d'acide zolédronique.
  - L'acide zolédronique® est contre-indiqué chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 35 ml/min (patients présentant une altération sévère de la fonction rénale) en raison d'un risque plus élevé d'insuffisance rénale dans cette population.
  - L'élévation transitoire de la créatininémie peut être plus importante chez les patients ayant une altération de la fonction rénale préexistante.
  - La surveillance de la créatinine sérique doit être envisagée chez les patients à risque.
  - L'acide zolédronique doit être utilisé avec précautions lorsqu'il est utilisé de façon concomitante avec des médicaments susceptibles d'altérer la fonction rénale.
  - Les patients, et en particulier les patients âgés et ceux recevant un traitement diurétique, doivent être correctement hydratés avant l'administration d'acide zolédronique.
  - La dose unique d'acide zolédronique ne doit pas excéder 5 mg et la durée de la perfusion doit être au minimum de 15 minutes.
- Une hypocalcémie préexistante et d'autres troubles du métabolisme des minéraux doivent être traités par des apports suffisants de calcium et de vitamine D avant l'instauration du traitement par acide zolédronique. Une surveillance clinique de ces patientes devra être envisagée. Un apport adapté en calcium et en vitamine D est recommandé simultanément à l'administration d'acide zolédronique. Chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré, il est recommandé d'administrer une dose de charge de 50 000 à 125 000 UI de vitamine D par voie orale ou intramusculaire avant la 1<sup>ère</sup> perfusion d'acide zolédronique.
- *Chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré, il est recommandé de réaliser l'administration d'acide zolédronique 2 semaines ou plus après l'intervention sur la fracture.*
- La durée optimale du traitement par bisphosphonates pour l'ostéoporose n'a pas été établie. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement au cas par cas en fonction des bénéfices et des risques potentiels d'acide zolédronique, particulièrement après 5 ans ou plus de traitement.

- L'acide zolédronique est contre-indiqué chez les patients présentant :
  - une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ou à d'autres bisphosphonates,
  - une hypocalcémie,
  - une insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine < 35 ml/min
  - et chez les femmes enceintes ou qui allaitent.
- L'acide zolédronique n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer.

#### **Mesures à conseiller dans le cadre d'un traitement par acide zolédronique :**

- Les patients doivent être informés des mesures simples qui contribuent au maintien de la solidité osseuse telles que :
  - une alimentation saine avec des apports suffisants en calcium et vitamine D,
  - une exposition au soleil suffisante pour favoriser la synthèse de vitamine D,
  - une activité physique régulière et adaptée, notamment la marche à pied, des exercices de gymnastique ciblés ou de la natation,
  - l'arrêt du tabac et une réduction voire une suppression de la consommation d'alcool.
- Il est également recommandé de réaliser un bilan bucco-dentaire avant l'initiation d'un traitement par bisphosphonates, suivi des soins dentaires nécessaires.

#### **Effets indésirables :**

- Les effets indésirables les plus souvent rapportés sont des syndromes pseudo-grippaux à type de fièvre, myalgies, céphalées et arthralgies. Leur intensité est légère à modérée et ils surviennent dans les trois premiers jours suivant l'administration d'acide zolédronique. Ils peuvent être diminués par une prise de paracétamol ou d'ibuprofène peu après l'administration d'acide zolédronique. Les patients doivent être avertis de ces symptômes post-dose fréquemment observés après l'administration d'un bisphosphonate par voie intraveineuse.
- L'hypocalcémie peut être fréquemment observée lors d'un traitement par bisphosphonates
- Des fibrillations auriculaires ont été observées chez les patients traités par acide zolédronique. Le mécanisme physiopathologique lié à la survenue des fibrillations auriculaires chez les patients traités n'est pas connu.
- Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été peu fréquemment rapportés, principalement chez des patients atteints d'un cancer et traités par bisphosphonates, dont l'acide zolédronique. Beaucoup d'entre eux présentaient des signes d'infection locale y compris une ostéomyélite. La majorité des cas concerne des patients atteints d'un cancer et ayant subi une extraction dentaire ou d'autres chirurgies dentaires. L'ostéonécrose de la mâchoire présente de multiples facteurs de risque bien documentés incluant le diagnostic d'un cancer, les traitements associés (par exemple : chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie) et des affections associées (par exemple : anémie, troubles de la coagulation, infection, maladie buccale préexistante). Bien que la causalité ne puisse être établie, il est prudent d'éviter un acte de chirurgie dentaire dont la guérison pourrait être retardée. Comme avec tous les bisphosphonates, un bilan bucco-dentaire est recommandé avant l'instauration du traitement par acide zolédronique. Les patients doivent être informés de la nécessité de vous signaler toute mobilité dentaire ou toute douleur, gonflement, ou inflammation de la muqueuse gingivale au cours du traitement par acide zolédronique.
- Des fractures fémorales atypiques ont été rapportées sous bisphosphonates au long cours

dans l'ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir souvent bilatéralement sur n'importe quelle partie du fémur du dessous du petit trochanter jusqu'au dessus de la zone supracondylienne et après un traumatisme minime ou sans traumatisme. Certains patients traités par bisphosphonates présentant une douleur dans la cuisse ou l'aîne avaient souvent des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la fracture fémorale. Tous les patients traités par acide zolédronique présentant de tels symptômes devront être examinés pour rechercher une fracture fémorale atypique, en y incluant un examen du fémur controlatéral. Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. L'arrêt du traitement par acide zolédronique chez les patients avec suspicion de fracture fémorale atypique, doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour chaque patient.

Durant le traitement par acide zolédronique, les patients doivent être informés que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne doit vous être rapportée.

- Des cas de douleurs osseuses, articulaires et /ou musculaires sévères et parfois invalidantes ont été rapportées chez les patients traités par bisphosphonates, dont l'acide zolédronique. Ces douleurs sont à différencier de celles rencontrées au cours du syndrome pseudo-grippal suivant l'administration du produit. Le mécanisme expliquant la survenue de ces douleurs est inconnu.
- Des cas de réactions d'hypersensibilité de fréquence indéterminée ont été rapportés chez des patients traités par acide zolédronique. Ces réactions incluaient de rares cas de bronchoconstriction, d'urticaire et d'angioedème ainsi que de très rares cas de réaction ou de choc anaphylactique.
- Des cas d'altération de la fonction rénale se manifestant sous forme d'une détérioration de la fonction rénale et dans de rares cas sous forme d'une insuffisance rénale aiguë ont été rapportés. Une altération de la fonction rénale a été observée après l'administration d'acide zolédronique, en particulier chez les patients présentant une altération rénale préexistante ou des facteurs de risque supplémentaires (par exemple, patients âgés, chimiothérapie anticancéreuse, médicaments néphrotoxiques concomitants, traitement diurétique concomitant, déshydratation sévère, etc.).

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) ou dans le Dictionnaire Vidal®).

**Pour de plus amples informations, veuillez vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit**