

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr AREDIA^{MD}

(pamidronate disodique pour injection)

30 mg et 90 mg

pour perfusion intraveineuse seulement

Régulateur du métabolisme osseux

Novartis Pharma Canada inc.
Dorval QC H9S 1A9

Date de rédaction :
24 février 1993

Date de révision :
17 avril 2014

Numéro de contrôle : 172078

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	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	16
SURDOSAGE.....	21
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	22
STABILITÉ ET CONSERVATION	26
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	26
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	27
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	27
ESSAIS CLINIQUES	27
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	32
TOXICOLOGIE	34
RÉFÉRENCES	37
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	41

Pr **AREDIA**^{MD}

(pamidronate disodique)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
perfusion intraveineuse	poudre lyophilisée stérile : <ul style="list-style-type: none">▪ 30 mg/flacon▪ 90 mg/flacon	<ul style="list-style-type: none">▪ mannitol▪ acide phosphorique

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

- **Hypercalcémie d'origine tumorale après une réhydratation appropriée à l'aide d'une solution saline**
Avant d'instituer le traitement par AREDIA^{MD} (pamidronate disodique), on recommande de stimuler l'excrétion rénale de l'excédent de calcium en rétablissant et en maintenant un équilibre hydrique et un débit urinaire suffisants.
- **États associés à un accroissement de l'activité ostéoclastique dont les métastases osseuses principalement lytiques et le myélome multiple.**
- **Maladie osseuse de Paget à l'état symptomatique.**

CONTRE-INDICATIONS

AREDIA^{MD} est contre-indiqué chez :

- les patients qui présentent une hypersensibilité connue ou présumée à AREDIA^{MD} (pamidronate disodique), à l'un de ses excipients (voir la section **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**) ou à d'autres bisphosphonates;
- les femmes enceintes; et
- les femmes qui allaitent.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Les effets indésirables suivants sont graves :
 - Ostéonécrose de la mâchoire (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités*)
 - Détérioration de la fonction rénale (*voir section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale*)
- AREDIA^{MD} ne doit pas être administré chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave, sauf dans le cas d'une hypercalcémie tumorale menaçant le pronostic vital. (*Voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations spéciales, Insuffisance rénale et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.*)
- La dose unique d'AREDIA^{MD} ne doit pas excéder 90 mg, et la vitesse de perfusion recommandée doit être observée (*voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.*)

Généralités

AREDIA^{MD} (pamidronate disodique) NE DOIT JAMAIS ÊTRE ADMINISTRÉ PAR INJECTION EN BOLUS, ÉTANT DONNÉ QUE DE FORTES CONCENTRATIONS AU POINT D'INJECTION PEUVENT ENTRAÎNER DES RÉACTIONS LOCALES GRAVES ET UNE THROMBOPHLÉBITE.

AREDIA^{MD} DOIT TOUJOURS ÊTRE DILUÉ AVANT D'ÊTRE ADMINISTRÉ EN PERFUSION INTRA VEINEUSE LENTE (*voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*). QUEL QUE SOIT LE VOLUME DE LA SOLUTION DANS LAQUELLE AREDIA^{MD} EST DILUÉ, L'ADMINISTRATION EN PERFUSION I.V. LENTE EST ABSOLUMENT NÉCESSAIRE POUR DES RAISONS D'INNOCUITÉ.

AREDIA^{MD} ne doit pas être administré en association avec d'autres bisphosphonates dans le traitement de l'hypercalcémie parce que les effets d'une telle association sont inconnus.

AREDIA^{MD} ne doit pas être mélangé à d'autres solutés intraveineux contenant du calcium.

On doit s'assurer, avant et pendant l'administration d'AREDIA^{MD}, que les patients soient suffisamment hydratés, particulièrement s'ils suivent un traitement diurétique en concomitance.

Il est essentiel, dans le traitement initial de l'hypercalcémie d'origine tumorale, d'effectuer une réhydratation intraveineuse afin de rétablir le débit urinaire. Les patients doivent être suffisamment hydratés durant tout le traitement, sans toutefois que cette hydratation ne devienne excessive.

Systeme cardiovasculaire

Chez les patients atteints d'une maladie cardiaque, surtout dans le cas des personnes âgées, une surcharge de solution saline risque de déclencher une insuffisance cardiaque (insuffisance ventriculaire gauche ou insuffisance cardiaque congestive). Par conséquent, il faut prendre soin de ne pas hydrater le patient à l'excès, surtout s'il est exposé à un risque d'insuffisance cardiaque. La présence de fièvre (symptômes pseudogrippaux) peut également contribuer à une telle détérioration.

Fibrillation auriculaire : Lorsque l'acide zolédronique (4 mg) et le pamidronate (90 mg) ont été comparés dans un essai clinique, le nombre d'événements indésirables associé à la fibrillation auriculaire était plus élevé dans le groupe pamidronate (12/556, 2,2 %) que dans celui de l'acide zolédronique (3/563, 0,5 %). Dans un essai clinique évaluant les patients souffrant d'ostéoporose postménopausique, on a observé que les patients traités par acide zolédronique (5 mg) avaient un taux accru de fibrillation auriculaire (effets indésirables graves), comparés aux patients sur placebo (1,3 % contre 0,6 %). Le mécanisme de l'augmentation de l'incidence de la fibrillation auriculaire dans des études isolées avec certains bisphosphonates, y compris AREDIA^{MD}, est inconnu.

Effets sur la conduite automobile et la manœuvre de machines

L'administration d'AREDIA^{MD} en perfusion peut provoquer de la somnolence et/ou des étourdissements. Après la perfusion, le patient doit s'abstenir de conduire un véhicule automobile, de manœuvrer des machines potentiellement dangereuses ou d'entreprendre des activités risquées compte tenu d'une diminution de la vigilance.

Système endocrinien/métabolisme

Maladie osseuse de Paget

En présence d'hypocalcémie, on se doit d'assurer un apport adéquat en calcium et en vitamine D avant l'instauration du traitement par AREDIA^{MD}. On se doit aussi de remédier efficacement à toute autre perturbation du métabolisme des minéraux (p. ex., parathyroïdectomie se traduisant par une hypoparathyroïdie partielle ou totale). Il est recommandé de mesurer le taux de calcium sérique des patients atteints de la maladie osseuse de Paget avant et pendant le traitement par AREDIA^{MD} (dans le cadre, par exemple, d'un examen annuel). Tous les patients doivent être informés des symptômes de l'hypocalcémie et de l'importance des suppléments de calcium et de vitamine D dans le maintien d'une calcémie adéquate.

Métastases osseuses lytiques et myélome multiple

En l'absence d'hypercalcémie, il convient d'administrer des suppléments de calcium et de vitamine D par voie orale aux patients susceptibles de présenter une carence en calcium et vitamine D, afin de réduire au minimum le risque d'hypocalcémie. Si une hypercalcémie s'installe, cesser immédiatement l'apport complémentaire de calcium et de vitamine D.

Fonction hématologique

Au cours d'essais cliniques menés chez des patients atteints d'un myélome multiple ou d'un cancer du sein métastatique, les patients traités par AREDIA^{MD} ont été plus nombreux que les

patients ayant reçu le placebo à présenter les effets indésirables d'anémie, de leucopénie et de thrombocytopénie. Par conséquent, il faut soumettre à des évaluations hématologiques périodiques les patients atteints d'anémie, de leucopénie ou de thrombocytopénie préexistante.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Étant donné qu'on ne dispose pas de données cliniques chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre AREDIA^{MD} à ces patients (*voir les sections POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique*).

Douleur musculosquelettique

Depuis la commercialisation du produit, des cas de douleur osseuse, articulaire et/ou musculaire intense et parfois invalidante ont été signalés chez des patients sous bisphosphonates, y compris AREDIA^{MD}. Le délai avant l'apparition des symptômes variait de 1 jour à plusieurs mois après l'instauration du traitement médicamenteux. L'arrêt de ce dernier a suffi, chez la plupart des patients, à soulager les symptômes, qui sont toutefois réapparus chez un sous-groupe de patients qui avaient recommencé à prendre le même médicament ou un autre bisphosphonate.

Ophthalmologie

Des troubles oculaires (conjonctivite, uvéite, épisclérite et inflammation orbitaire) ont été rapportés lors du traitement par un bisphosphonate, y compris AREDIA^{MD}. On doit recommander à un ophtalmologiste aux fins d'évaluation les patients qui souffrent de troubles oculaires autres qu'une conjonctivite non compliquée. Le traitement par AREDIA^{MD} pourrait devoir être interrompu.

Ostéonécrose de la mâchoire

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été signalés chez des patients qui étaient traités par des bisphosphonates, dont AREDIA^{MD}. La majorité des cas signalés sont survenus chez des patients atteints de cancer recevant un traitement par des bisphosphonates, mais certains cas ont aussi été relevés chez des patients traités par des bisphosphonates pour la maladie osseuse de Paget. Bien qu'aucune relation de cause à effet n'ait été établie, il existe un lien entre l'emploi des bisphosphonates et l'apparition de l'ostéonécrose de la mâchoire. Les rapports de pharmacovigilance laissent croire que la fréquence d'ostéonécrose de la mâchoire augmente suivant le type de tumeur (cancer du sein au stade avancé et myélome multiple) et l'état bucco-dentaire (extractions dentaires, maladies parodontales et traumatisme local, incluant des prothèses dentaires mal ajustées). Ces rapports semblent donc indiquer un risque plus élevé d'ostéonécrose de la mâchoire associé à ces conditions. Les patients cancéreux suivent par ailleurs d'autres traitements, tels que la chimiothérapie et la glucocorticothérapie, qui pourraient contribuer à l'apparition de l'ostéonécrose de la mâchoire. De nombreux patients présentaient des signes d'infection locale, comme l'ostéomyélite.

L'ostéonécrose de la mâchoire se manifeste notamment par une sensibilité moindre (engourdissement) ou exagérée (hyperesthésie), une douleur maxillo-faciale ou dentaire, des ulcères sous les prothèses dentaires, des dents branlantes, des os à découvert dans la cavité

buccale, une mauvaise cicatrisation, une infection récurrente ou persistante des tissus mous de la cavité buccale et une haleine forte. Elle peut apparaître des mois, voire des années après le début du traitement par les bisphosphonates. Les patients doivent maintenir une bonne hygiène buccale, et on recommande à ceux dont le cancer a atteint un stade avancé de passer un examen dentaire et de prendre des mesures d'hygiène dentaire préventives avant d'amorcer un traitement par des bisphosphonates et de continuer ces évaluations aux intervalles réguliers par la suite.

Au cours du traitement par les bisphosphonates, les patients doivent éviter, dans la mesure du possible, de subir des interventions dentaires invasives. Les biopsies ne sont recommandées qu'en cas de présomption de métastases à 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. Dans le cas des patients qui doivent subir une intervention dentaire, on ne dispose d'aucunes données suggérant que l'interruption du traitement par les bisphosphonates diminue le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Le médecin traitant doit se fier à son jugement clinique pour établir un plan de traitement en fonction de l'évaluation des risques par rapport aux bienfaits chez chaque patient.

Fractures fémorales atypiques

Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires sont survenues durant le traitement par des bisphosphonates, principalement chez des patients traités au long cours pour l'ostéoporose. Des cas de fracture fémorale atypique ont également été signalés chez des patients traités par AREDIA^{MD}. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent se produire à n'importe quel endroit du fémur, entre la partie située juste en dessous du petit trochanter et celle située juste au-dessus de la tubérosité supracondylaire. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certains patients éprouvent une douleur dans la cuisse ou dans l'aîne, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant de présenter une fracture fémorale complète. Les fractures étant souvent bilatérales, on doit examiner le fémur controlatéral chez les patients traités par AREDIA^{MD} ayant subi une fracture de la diaphyse fémorale. Une mauvaise consolidation de ces fractures a aussi été signalée. En présence d'une fracture fémorale atypique soupçonnée, la poursuite du traitement par AREDIA^{MD} doit être réévaluée de façon individuelle, en pesant les bienfaits et les risques pour le patient.

On doit aviser le patient traité par AREDIA^{MD} de signaler toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne. Chez les patients qui présentent de tels symptômes, un examen visant à dépister une fracture fémorale incomplète devra être effectué.

Fonction rénale

Les bisphosphonates, incluant AREDIA^{MD}, ont été associés à une néphrotoxicité se manifestant par une détérioration de la fonction rénale et potentiellement une insuffisance rénale. Une détérioration de la fonction rénale ayant évolué vers une insuffisance rénale et la dialyse (qui s'est avérée fatale dans certains cas) a été signalée à de très rares occasions après l'administration de la première ou d'une seule dose d'AREDIA^{MD}. Une détérioration de la fonction rénale (incluant une insuffisance rénale) a également été rapportée à la suite d'un traitement par AREDIA^{MD} sur une longue période chez des patients souffrant de myélome multiple.

En raison du risque de détérioration cliniquement significative de la fonction rénale pouvant mener à une insuffisance rénale, chaque dose d'AREDIA^{MD} ne doit pas dépasser 90 mg, et la durée de perfusion recommandée doit être respectée (voir la section **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Populations particulières

Femmes enceintes :

Il n'existe aucune étude adéquate étayant l'emploi d'AREDIA^{MD} chez la femme enceinte. Il a été démontré qu'AREDIA^{MD} peut traverser la barrière placentaire chez le rat et a des effets néfastes marqués sur la mère ainsi que sur l'embryon et le fœtus chez le rat et le lapin (voir la section **TOXICOLOGIE, Toxicité sur la reproduction**). Par conséquent, le traitement par AREDIA^{MD} peut comporter des risques pour le fœtus ou le nouveau-né, et ne doit pas être administré durant la grossesse (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**).

Les bisphosphonates s'intègrent à la matrice osseuse, d'où ils sont libérés lentement pendant des semaines, voire des années. L'importance de l'absorption des bisphosphonates dans l'os adulte et, par conséquent, la quantité pouvant être libérée par la suite dans la circulation générale est en lien direct avec la dose totale et la durée d'administration de ces agents. Si les données concernant le risque fœtal chez l'être humain sont très limitées, les données recueillies chez l'animal montrent que les bisphosphonates causent des lésions fœtales et pourraient être absorbés davantage par les os du fœtus que par ceux de la mère. Par conséquent, il existe un risque théorique de toxicité fœtale (p. ex., anomalies squelettiques et autres) si une femme se retrouve enceinte à la fin d'un cycle de traitement par des bisphosphonates. On n'a pas établi l'influence de variables telles que le délai entre la fin du traitement par les bisphosphonates et la conception, le bisphosphonate utilisé et la voie d'administration (intraveineuse vs orale) sur le risque.

Femmes qui allaitent :

Il n'existe aucune étude adéquate étayant l'emploi d'ARELIA^{MD} chez la femme qui allaite. Une étude chez des rates en lactation a démontré que le pamidronate passait dans leur lait. Les femmes traitées par ARELIA^{MD} ne doivent donc pas allaiter (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**).

Femmes aptes à avoir des enfants :

Les femmes qui sont aptes à avoir des enfants doivent utiliser une méthode contraceptive très efficace durant le traitement.

Fécondité :

Il n'existe pas de données à ce sujet.

Enfants :

Il n'existe aucune étude adéquate étayant l'emploi d'ARELIA^{MD} chez l'enfant. L'administration d'ARELIA^{MD} aux enfants n'est pas recommandée.

Insuffisance rénale :

ARELIA^{MD} est principalement excrété par le rein sous forme inchangée (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**), d'où un risque plus élevé d'effets indésirables touchant les reins chez les patients présentant une fonction rénale réduite. La dose unique d'ARELIA^{MD} ne doit pas dépasser 90 mg et la vitesse de perfusion recommandée doit être observée (voir la section **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Comme pour les autres bisphosphonates administrés par voie i.v., une surveillance de la fonction rénale est recommandée, par exemple un dosage des taux plasmatiques de la créatinine avant chaque administration d'ARELIA^{MD}. On dispose de données limitées sur les effets d'ARELIA^{MD} chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale grave (créatinine sérique > 440 µmol/L chez les patients atteints d'hypercalcémie d'origine tumorale; > 180 µmol/L chez les patients souffrant d'un myélome multiple). Toutefois, si l'on pense que les avantages du traitement l'emportent sur les risques qu'il entraîne, on recommande d'administrer ARELIA^{MD} avec prudence et de surveiller de près la fonction rénale de ces patients. Les patients recevant ARELIA^{MD} pour le traitement de métastases osseuses ou du myélome multiple doivent interrompre le traitement par ARELIA^{MD} en cas de détérioration de la fonction rénale (voir la section **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Insuffisance rénale**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

On doit effectuer régulièrement les épreuves de créatinine sérique et surveiller les paramètres cliniques de la fonction rénale. Les patients qui reçoivent des perfusions fréquentes d'ARELIA^{MD} sur des périodes prolongées et les patients atteints d'une néphropathie préexistante ou qui présentent une prédisposition à l'insuffisance rénale (p. ex., patients souffrant d'un myélome multiple et/ou d'une hypercalcémie d'origine tumorale) doivent subir les évaluations habituelles des épreuves de laboratoire et des paramètres cliniques de la fonction rénale avant chaque dose d'ARELIA^{MD}. Surveiller également de près l'équilibre hydrique (débit urinaire, pesées quotidiennes). Si l'on constate une détérioration de la fonction rénale durant le traitement

par AREDIA^{MD}, il faut mettre fin à la perfusion (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

AREDIA^{MD} est principalement excrété par le rein sous forme inchangée, d'où un risque plus élevé d'effets indésirables touchant les reins chez les patients présentant une fonction rénale réduite.

Les patients qui présentent une anémie, une leucopénie ou une thrombocytopénie doivent faire l'objet d'une évaluation régulière des paramètres hématologiques.

Une fois le traitement par AREDIA^{MD} amorcé, il faut surveiller les taux sériques d'électrolytes, de calcium, de phosphate et de magnésium. Quelques cas d'hypocalcémie légère et passagère, généralement asymptomatique, ont été signalés. On peut contrecarrer les rares cas d'hypocalcémie symptomatique en administrant du gluconate de calcium. Les sujets qui ont subi une intervention chirurgicale à la thyroïde peuvent être particulièrement sujets à l'hypocalcémie en raison d'une hypoparathyroïdie relative.

Chez les patients qui souffrent d'hypercalcémie d'origine tumorale, il faut surveiller les taux de calcium ionisé ou les taux sériques totaux de calcium (valeur corrigée ou ajustée en fonction de l'albumine) au cours du traitement par AREDIA^{MD}. Chez ces patients, les taux sériques de calcium ne reflètent pas toujours la gravité de l'hypercalcémie, parce qu'il existe souvent une hypoalbuminémie concomitante. La valeur corrigée (ajustée) du calcium sérique doit être calculée au moyen d'algorithmes reconnus, comme :

$$cCa = tCa + (0,02 \times [40 - ALB])$$

où :

cCa = concentration ajustée de calcium (mmol/L)

tCa = concentration totale mesurée de calcium (mmol/L)

ALB = concentration mesurée d'albumine (g/L)

Bien que l'hypercalcémie légère puisse être asymptomatique, les cas d'intensité modérée ou grave sont généralement associés à une variété de signes et de symptômes, et peuvent mettre en danger la vie du patient s'ils ne sont pas rapidement diagnostiqués et traités. Les personnes à risque et leurs aidants doivent être informés des signes et des symptômes de l'hypercalcémie, dont la léthargie, la fatigue, la confusion, la perte d'appétit, les nausées et vomissements, la constipation, la soif excessive et la polyurie. Certaines mesures, tel le maintien de la mobilité et d'une hydratation adéquate, peuvent atténuer les symptômes de l'hypercalcémie. Lorsque ces symptômes apparaissent, il importe cependant de consulter un médecin sans tarder.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables imputables au traitement par AREDIA^{MD} (pamidronate disodique) sont généralement bénignes et transitoires. Les manifestations les plus courantes sont des symptômes pseudogrippaux et une légère fièvre (augmentation de la température corporelle > 1 °C durant un

maximum de 48 heures). En général, la fièvre disparaît spontanément et ne nécessite aucun traitement. Les symptômes pseudogrippaux aigus ne surviennent généralement qu'à la première perfusion d'AREDIA^{MD}. Les tableaux suivants présentent la fréquence des effets indésirables les plus courants dans l'ensemble et pour chacune des indications.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables du médicament survenus lors des essais cliniques sont catégorisés d'après MedDRA, par système, appareil ou organe touché. Les effets indésirables de chaque catégorie sont classés en fonction de leur fréquence, les plus courants apparaissant en premier. Dans chaque catégorie de fréquence, les effets sont énumérés par ordre de gravité décroissante. De plus, on précise pour chaque effet indésirable la catégorie de fréquence à laquelle il appartient, d'après la convention suivante (CIOMS III) : très fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquents ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rares ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); très rares ($< 1/10000$), incluant les rapports isolés.

Infections et infestations

Très rares : réactivation de l'herpès et du zona.

Effets sur le sang et le système lymphatique

Fréquents : anémie, thrombocytopénie, lymphocytopénie, granulocytopénie

Un cas de leucémie aiguë lymphoblastique a été signalé chez un patient atteint de la maladie osseuse de Paget, mais la relation de cause à effet entre cet effet indésirable et le traitement ou la maladie sous-jacente est inconnue.

Effets sur le système immunitaire

Peu fréquents : réactions allergiques incluant les réactions anaphylactoïdes, bronchospasme, dyspnée, œdème de Quincke (angioneurotique).

Très rares : choc anaphylactique.

Effets sur le métabolisme et troubles nutritionnels

Très fréquents : hypocalcémie, hypophosphatémie.

Fréquents : hypokaliémie, hypomagnésémie, augmentation de la créatinine sérique.

Peu fréquents : résultats anormaux des épreuves de la fonction hépatique, augmentation de l'urée sérique.

Très rares : hyperkaliémie, hypernatrémie.

Effets sur le système nerveux

Fréquents : hypocalcémie symptomatique (tétanie, paresthésie), céphalées, insomnie, somnolence.

Peu fréquents : convulsions, léthargie, agitation, étourdissements.

Très rares : confusion, hallucinations visuelles.

Effets sur les yeux

Fréquents : conjonctivite.

Peu fréquents : uvéite (iritis, iridocyclite).

Très rares : sclérite, épisclérite, xanthopsie.

Effets cardiaques

Fréquents : fibrillation auriculaire.

Très rares : insuffisance ventriculaire gauche (dyspnée, œdème pulmonaire), insuffisance cardiaque congestive (œdème) due à une surcharge hydrique.

Effets vasculaires

Fréquents : hypertension.

Peu fréquents : hypotension.

Effets gastro-intestinaux

Fréquents : nausées, vomissements, anorexie, douleur abdominale, diarrhée, constipation, gastrite.

Peu fréquents : dyspepsie.

Effets sur la peau et les tissus sous-cutanés

Fréquents : éruptions cutanées.

Peu fréquents : prurit.

Effets sur l'appareil musculosquelettique et les tissus conjonctifs

Fréquents : douleur osseuse passagère, arthralgie, myalgie, douleur généralisée.

Peu fréquents : ostéonécrose de la mâchoire, crampes musculaires.

Effets sur les reins et l'appareil urinaire

Peu fréquents : insuffisance rénale aiguë.

Rares : glomérulosclérose segmentaire et focale incluant la variante collapsante, syndrome néphrotique.

Très rares : hématurie, détérioration d'une néphropathie préexistante.

Effets généraux et au point d'administration

Très fréquents : fièvre et symptômes pseudogrippaux parfois accompagnés de malaise, de frissons, de fatigue et de bouffées vasomotrices.

Fréquents : réactions au point de perfusion (douleur, rougeur, œdème, induration, phlébite, thrombophlébite).

Hypercalcémie d'origine tumorale et maladie osseuse de Paget

Effets indésirables que l'on considère liés à AREDIA^{MD} et qui se sont manifestés chez ≥ 1 % des

patients, pour chacune des indications citées :

Effets indésirables	Hypercalcémie d'origine tumorale	Maladie osseuse de Paget
Nombre de patients	n = 910	n = 395
	(%)	(%)
Fièvre	6,9	8,9
Céphalées	0,0	4,8
Hypocalcémie	3,2	0,8
Symptômes pseudogrippaux	0,0	11,9
Réaction au point de perfusion	1,7	1,8
Malaise	0,0	5,8
Myalgie	0,0	2,0
Nausées	0,9	2,0
Douleur (osseuse)	0,0	8,9
Douleur (indéfinie)	0,0	7,9
Frissons	0,0	2,8

Les bisphosphonates, incluant AREDIA^{MD}, ont été associés à la toxicité rénale se manifestant par une détérioration de la fonction rénale et potentiellement une insuffisance rénale (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Chez de nombreux patients atteints d'hypercalcémie d'origine tumorale, la fonction rénale est déjà compromise avant que soit entrepris le traitement antihypercalcémique (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**), et il est donc difficile d'évaluer la responsabilité de chaque bisphosphonate dans les variations de la fonction rénale suivant le traitement. Dans une étude portant sur 404 patients traités par AREDIA^{MD}, on a signalé 7 cas de détérioration de la fonction rénale (élévation de plus de 20 % de la créatinine sérique par rapport aux valeurs de départ) qu'il n'était pas vraiment possible d'attribuer à une affection rénale préexistante, à une chimiothérapie néphrotoxique antérieure ou à une anomalie du volume intravasculaire. Comme pour les autres bisphosphonates administrés par voie i.v., il est recommandé de surveiller la fonction rénale (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Métastases osseuses et myélome multiple

Les effets indésirables le plus fréquemment signalés, peu importe leur lien de cause à effet avec le traitement, apparaissent dans le tableau suivant.

Des cas de détérioration de la fonction rénale (y compris de l'insuffisance rénale) ont été associés aux bisphosphonates incluant AREDIA^{MD}. Une surveillance de la fonction rénale est

recommandée (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Effets indésirables fréquemment signalés dans le cadre de 3 études cliniques comparatives (peu importe le lien de cause à effet)		
Patients présentant des métastases osseuses et un myélome multiple		
Effet indésirable	ARELIA^{MD} à 90 mg	Placebo
	n = 572	n = 573
Effets généraux		
Asthénie	16,4	15,4
Fatigue	30,4	35,5
Fièvre	35,5	30,5
Métastases	14,0	13,6
Appareil digestif		
Anorexie	20,8	18,0
Constipation	27,6	30,9
Diarrhée	24,3	26,2
Dyspepsie	13,6	12,4
Nausées	48,4	46,4
Douleur abdominale	17,3	14,0
Vomissements	30,9	28,1
Systèmes hématopoïétique et lymphatique		
Anémie	35,1	32,6
Granulocytopénie	16,8	17,3
Thrombocytopénie	11,0	13,1
Appareil musculosquelettique		
Myalgie	22,6	16,9
Douleur osseuse	59,4	69,1
Système nerveux central		
Céphalées	24,0	19,7
Insomnie	18,2	17,3
Appareil respiratoire		
Toux	21,2	18,8
Dyspnée	23,3	18,7
Infection des voies respiratoires supérieures	19,8	20,9

Effets indésirables fréquemment signalés dans le cadre de 3 études cliniques comparatives (peu importe le lien de cause à effet)		
Patients présentant des métastases osseuses et un myélome multiple		
Effet indésirable	ARELIA^{MD} à 90 mg	Placebo
	n = 572	n = 573
Appareil urogénital		
Infection urinaire	14,5	10,8

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation du produit :

Effets généraux : réactivation de l'herpès et du zona, symptômes pseudogrippaux;

Effets sur l'appareil musculosquelettique et les tissus conjonctifs : douleur osseuse, articulaire et/ou musculaire intense et parfois invalidante, ostéonécrose de la mâchoire, fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires;

Effets sur le SNC : confusion et hallucinations visuelles, parfois accompagnées d'un déséquilibre électrolytique;

Effets sur la peau : éruptions cutanées, prurit;

Effets sur les yeux : conjonctivite, sclérite, inflammation orbitaire;

Effets sur les reins et l'appareil urinaire : néphropathie tubulaire, néphrite tubulo-interstitielle, néphropathie glomérulaire non inflammatoire;

Effets respiratoires, thoraciques et médiastinaux : syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA), pneumopathie interstitielle;

Anomalies des résultats des épreuves de laboratoire : hyperkaliémie, hypernatrémie, hématurie. Des cas de manifestations allergiques ont été signalés, incluant l'hypotension, la dyspnée, l'œdème de Quincke et le choc anaphylactique.

Description de certains effets indésirables

Fibrillation auriculaire : Lorsque l'acide zolédronique (4 mg) et le pamidronate (90 mg) ont été comparés dans un essai clinique, le nombre d'effets indésirables associé à la fibrillation auriculaire était plus élevé dans le groupe pamidronate (12/556, 2,2 %) que dans celui de l'acide zolédronique (3/563, 0,5 %). Dans un essai clinique évaluant les patients souffrant d'ostéoporose postménopausique, on a observé que les patients traités par l'acide zolédronique (5 mg) avaient un taux accru de fibrillation auriculaire (effet indésirable grave), comparés aux patients ayant reçu le placebo (1,3 % contre 0,6 %). Le mécanisme de l'augmentation de la fréquence de la fibrillation auriculaire dans des études isolées sur certains bisphosphonates, y compris

AREDIA^{MD}, est inconnu.

Ostéonécrose de la mâchoire : Les cas d'ostéonécrose de la mâchoire sont peu fréquents, quoique les données donnent à penser que leur nombre est plus élevé dans certains types de cancer, comme le cancer du sein au stade avancé et le myélome multiple. Certains cas ont été signalés chez des patients traités par le pamidronate pour la maladie osseuse de Paget. La majorité des cas signalés étaient en lien avec une intervention dentaire invasive (p. ex., extraction d'une dent ou chirurgie dentaire et traumatisme local incluant des prothèses dentaires mal ajustées) ou une maladie parodontale. Bon nombre de patients présentaient des signes d'infection locale, y compris une ostéomyélite.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

AREDIA^{MD} n'a fait l'objet d'aucune étude sur les interactions médicamenteuses chez l'être humain. Les clairances hépatique et métabolique d'AREDIA^{MD} ne sont pas significatives. Il semble donc y avoir très peu de risque d'interaction entre AREDIA^{MD} et d'autres médicaments sur le plan du métabolisme ou de la liaison protéique (voir les sections **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique** et **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie animale**).

Des précautions particulières sont requises lorsque AREDIA^{MD} est pris en concomitance avec d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques.

Chez les patients souffrant d'un myélome multiple, le risque de détérioration de la fonction rénale peut augmenter lorsque AREDIA^{MD} est pris en concomitance avec de la thalidomide.

AREDIA^{MD} ne doit pas être administré conjointement avec d'autres bisphosphonates.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Le schéma posologique recommandé est différent, selon qu'il s'agit de l'hypercalcémie d'origine tumorale, des métastases osseuses lytiques et du myélome multiple ou de la maladie osseuse de Paget. Pour les patients atteints d'hypercalcémie d'origine tumorale et de myélome multiple, voir le schéma posologique dans l'hypercalcémie d'origine tumorale.

AREDIA^{MD} (pamidronate disodique) ne doit jamais être administré par injection en bolus (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). AREDIA^{MD} doit être administré dans une solution intraveineuse compatible ne contenant pas de calcium (p. ex., solution saline normale stérile ou solution de dextrose à 5 % dans de l'eau) et en perfusion lente.

Pour que les réactions locales soient réduites au minimum, insérer la canule avec précaution dans une grosse veine.

La vitesse de perfusion ne doit jamais dépasser 60 mg/h (1 mg/min) et la concentration d'AREDIA^{MD} dans la solution pour perfusion ne doit jamais dépasser 90 mg/250 mL. La dose de

90 mg doit normalement être diluée dans une solution pour perfusion de 250 mL, et la perfusion doit se faire sur une période de 2 heures. **Il est cependant recommandé, chez les patients atteints de myélome multiple et chez ceux qui sont atteints d'hypercalcémie d'origine tumorale, de ne pas dépasser 90 mg dans 500 mL sur une période de 4 heures (c'est-à-dire une vitesse de perfusion de 22,5 mg/h).**

Insuffisance rénale

AREDIA^{MD} ne doit pas être administré chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) à moins que les bienfaits du traitement de l'hypercalcémie d'origine tumorale menaçant le pronostic vital ne soient supérieurs aux risques qu'il comporte.

Comme pour les autres bisphosphonates administrés par voie i.v., il est recommandé de surveiller la fonction rénale en mesurant, par exemple, les taux sériques de créatinine avant la prise de chaque dose d'AREDIA^{MD}. Les patients qui reçoivent AREDIA^{MD} pour le traitement des métastases osseuses ou du myélome multiple et qui présentent des signes de détérioration de la fonction rénale doivent interrompre leur traitement par AREDIA^{MD} jusqu'à ce que la fonction rénale revienne à 10 % près de sa valeur initiale. Cette recommandation se base sur une étude clinique durant laquelle la détérioration rénale a été définie comme suit :

pour les patients avec un taux de créatinine normal au départ, une élévation de 0,5 mg/dL;

pour les patients avec un taux de créatinine anormal au départ, une élévation de 1,0 mg/dL.

Une étude pharmacocinétique menée chez des patients atteints de cancer ayant une fonction rénale normale ou insuffisante indique qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose dans le cas d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 61 à 90 mL/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 60 mL/min). Chez de tels patients, la vitesse de perfusion ne doit pas excéder 90 mg/4 h (approximativement 20 à 22 mg/h).

Insuffisance hépatique

Une étude pharmacocinétique indique qu'aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique léger ou modéré (voir la section **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Insuffisance hépatique**). AREDIA^{MD} n'a fait l'objet d'aucune étude dans l'insuffisance hépatique grave (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre AREDIA^{MD} à des patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

Posologie recommandée et réglage posologique

Schéma posologique dans l'hypercalcémie d'origine tumorale

Les patients doivent être suffisamment hydratés avant et pendant le traitement par AREDIA^{MD}.

Chez les patients qui souffrent d'hypercalcémie d'origine tumorale, il faut surveiller les taux de calcium ionisé ou les taux sériques totaux de calcium (valeur corrigée ou ajustée en fonction de l'albumine) au cours du traitement par AREDIA^{MD}. Chez ces patients, les taux sériques de calcium ne reflètent pas toujours la gravité de l'hypercalcémie, parce qu'il existe souvent une

hypoalbuminémie concomitante. La valeur corrigée (ajustée) du calcium sérique doit être calculée au moyen d'algorithmes reconnus, comme :

$$cCa = tCa + (0,02 \times [40 - ALB])$$

où :

cCa = concentration ajustée de calcium (mmol/L)

tCa = concentration totale mesurée de calcium (mmol/L)

ALB = concentration mesurée d'albumine (g/L)

Bien que l'hypercalcémie légère puisse être asymptomatique, les cas d'intensité modérée ou grave sont généralement associés à divers signes et symptômes, et peuvent mettre en danger le pronostic vital s'ils ne sont pas rapidement diagnostiqués et traités. Les personnes à risque et leurs aidants doivent être informés des signes et des symptômes de l'hypercalcémie, dont la léthargie, la fatigue, la confusion, la perte d'appétit, les nausées et vomissements, la constipation, la soif excessive et la polyurie. Certaines mesures, tel le maintien de la mobilité et d'une hydratation adéquate, peuvent atténuer les symptômes de l'hypercalcémie. Lorsque ces symptômes apparaissent, il importe cependant de consulter un médecin sans tarder.

La dose totale d'ARELIA^{MD} recommandée pour un traitement dépend des taux plasmatiques initiaux de calcium. Les doses doivent être déterminées en fonction de la gravité de l'hypercalcémie pour assurer la normalisation du calcium plasmatique et obtenir une réponse de durée optimale. **Administrer une dose de 90 mg dans 500 mL de solution pour perfusion. La vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 22,5 mg/h.**

La dose totale pour un traitement peut être administrée en une seule perfusion ou en plusieurs étalées sur 2 à 4 jours consécutifs. La **dose maximale** d'un traitement par ARELIA^{MD} est de 90 mg, qu'il s'agisse du traitement initial ou des traitements subséquents. L'administration de doses plus élevées n'a pas produit d'avantages cliniques supplémentaires.

Le schéma posologique qui suit se fonde sur des valeurs de calcium non corrigées (données cliniques). L'éventail des doses d'ARELIA^{MD} s'applique également aux valeurs de calcium corrigées pour tenir compte des protéines sériques.

Hypercalcémie d'origine tumorale				
Calcium plasmatique initial		Dose totale (mg)	Concentration dans la solution pour perfusion (mg/mL)	Vitesse maximale de perfusion (mg/h)
(mmol/L)	(mg %)			
Jusqu'à 3,0	Jusqu'à 12,0	30	30 mg/125 mL	22,5 mg/h
3,0 – 3,5	12,0 – 14,0	30 ou 60 [§]	30 mg/125 mL 60 mg/250 mL	22,5 mg/h 22,5 mg/h
3,5 – 4,0	14,0 – 16,0	60 [§] ou 90	60 mg/250 mL 90 mg/500 mL	22,5 mg/h 22,5 mg/h
> 4,0	> 16,0	90	90 mg/500 mL	22,5 mg/h

[§]On peut utiliser 2 flacons de 30 mg chacun.

Les taux sériques de calcium commencent généralement à baisser dans les 24 à 48 heures après l'administration du médicament, la baisse maximale étant atteinte en 3 à 7 jours. Dans le cas de récurrence de l'hypercalcémie ou si les taux plasmatiques de calcium ne diminuent pas dans les 2 jours, on peut répéter le traitement par AREDIA^{MD} selon le schéma posologique recommandé. Les données cliniques limitées acquises jusqu'ici portent à croire que l'effet thérapeutique de l'administration répétée d'AREDIA^{MD} serait plus faible chez les patients atteints d'un cancer à un stade avancé.

Schéma posologique dans les métastases osseuses et le myélome multiple

La dose recommandée d'AREDIA^{MD} dans le traitement des métastases osseuses principalement lytiques et du myélome multiple est de 90 mg, administrée toutes les 4 semaines en perfusion unique. Dans le cas des patients souffrant de métastases osseuses et qui font l'objet d'une chimiothérapie aux 3 semaines, il est également possible d'administrer AREDIA^{MD} à 90 mg aux 3 semaines. La dose de 90 mg doit normalement être diluée dans une solution pour perfusion de 250 mL, et la perfusion doit se faire sur une période de 2 heures. Il est cependant recommandé, chez les patients atteints de myélome multiple, de ne pas dépasser 90 mg dans 500 mL sur une période de 4 heures.

En cas de lésions métastatiques uniques dans l'ossature portante, le traitement de choix est la radiothérapie.

Métastases osseuses		
Diagnostic	Schéma posologique	Concentration dans la solution pour perfusion (mg/mL)
Métastases osseuses	90 mg/2 h toutes les 3* ou 4 semaines	90 mg/250 mL
Myélome multiple	90 mg/4 h toutes les 4 semaines	90 mg/500 mL

* dans le cas des patients qui font l'objet d'une chimiothérapie toutes les 3 semaines

Schéma posologique dans la maladie osseuse de Paget

La dose totale d'ARELIA^{MD} recommandée pour une cure est de 180 à 210 mg, celle-ci pouvant être administrée en 6 doses de 30 mg à raison d'une dose par semaine (soit un total de 180 mg) ou en 3 doses de 60 mg à raison d'une dose toutes les 2 semaines, mais le traitement doit être amorcé avec une dose de 30 mg (ce qui donne une dose totale de 210 mg), parce que les symptômes pseudogrippaux ne surviennent habituellement qu'à la première perfusion. Chaque dose de 30 ou de 60 mg doit être diluée respectivement dans au moins 250 ou 500 mL de solution saline normale ou de dextrose à 5 % dans de l'eau. Il est recommandé de perfuser à une vitesse de 15 mg/h. Ce schéma posologique (dose initiale omise) peut être répété après 6 mois, jusqu'à la rémission de la maladie ou jusqu'à une rechute (voir tableau ci-dessous).

Maladie osseuse de Paget			
Dose totale recommandée/traitement : de 180 à 210 mg			
Traitement	Schéma posologique	Concentration dans la solution pour perfusion (mg/mL)	Vitesse de perfusion (mg/h)
Traitement n° 1 Dose totale : 180 mg	30 mg, 1 fois par semaine pendant 6 semaines	30 mg dans ≥ 250 ou 500 mL	15 mg/h
Traitement n° 2 Dose totale : 210 mg	Perfusions administrées toutes les 2 semaines Dose initiale (1 ^{re} sem.) = 30 mg; Doses suivantes (3 ^e , 5 ^e et 7 ^e sem.) = 60 mg	30/60 mg [§] dans ≥ 250 ou 500 mL	15 mg/h
Traitement subséquent Dose totale : 180 mg	60 mg toutes les 2 semaines pour un total de 3 perfusions	60 mg [§] dans 500 mL	15 mg/h

[§]On peut utiliser 2 flacons de 30 mg chacun.

Administration

Reconstitution :

Avant dilution, reconstituer la poudre lyophilisée stérile contenue dans chaque flacon en y ajoutant de l'eau stérile pour préparations injectables dans les proportions indiquées dans le tableau suivant :

TABLEAU DE RECONSTITUTION			
Quantité par flacon de 10 mL	Volume de diluant à ajouter au flacon	Volume approximatif fourni	Concentration nominale
30 mg	10 mL	10 mL	3 mg/mL
90 mg	10 mL	10 mL	9 mg/mL

Dilution de la solution reconstituée pour perfusion i.v.

Avant la perfusion intraveineuse, la solution reconstituée à l'aide d'eau stérile pour préparations injectables doit être diluée dans du chlorure de sodium à 0,9 % p/v ou du dextrose à 5 % p/v. La solution reconstituée reste chimiquement et physiquement stable pendant 24 heures à la température ambiante. Toutefois, du point de vue microbiologique, il est préférable d'utiliser le produit immédiatement après l'avoir reconstitué et dilué de manière aseptique.

Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, il incombe au professionnel de la santé de respecter la durée et les conditions de conservation recommandées. Il ne doit pas s'écouler plus de 24 heures au total entre la reconstitution, la dilution et la fin de la perfusion.

Pour tous les produits administrés par voie parentérale, on recommande de faire un examen visuel avant l'administration pour détecter une coloration anormale ou la présence de particules. Jeter toute solution qui contient des particules ou présente une coloration anormale.

Incompatibilité

Le pamidronate forme des complexes avec des cations bivalents, c'est pourquoi AREDIA^{MD} ne doit pas être mélangé à des solutions pour perfusion contenant du calcium ou tout autre cation divalent, comme la solution de Ringer. La solution reconstituée doit être diluée dans du chlorure de sodium à 0,9 % p/v ou du dextrose à 5 % p/v. Lors d'études portant sur des flacons de verre de même que sur des sacs et des tubulures pour perfusion en polyéthylène ou en chlorure de polyvinyle, on n'a noté aucun signe d'incompatibilité avec la solution diluée AREDIA^{MD}.

SURDOSAGE

Les patients qui reçoivent des doses plus élevées que les doses recommandées doivent être suivis de près. L'hypocalcémie significative sur le plan clinique et accompagnée de paresthésie, de tétanie et d'hypotension peut être contrecarrée par une perfusion de gluconate de calcium. On ne s'attend pas à ce que le traitement par AREDIA^{MD} (pamidronate disodique) entraîne une hypocalcémie aiguë, étant donné que les taux plasmatiques de calcium diminuent

progressivement en quelques jours après le traitement.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

AREDIA^{MD} (pamidronate disodique) appartient à la classe des bisphosphonates (anciennement appelés *diphosphonates*), médicaments qui inhibent la résorption osseuse. L'activité thérapeutique d'AREDIA^{MD} est attribuable à son action anti-ostéoclastique puissante sur l'os. Dans des études chez les animaux, le pamidronate disodique – administré à des doses thérapeutiques – inhibe la résorption osseuse sans, apparemment, inhiber la formation et la minéralisation de l'os.

Il semble que l'effet d'antirésorption local et direct des bisphosphonates sur les os constitue le moyen principal par lequel AREDIA^{MD} ralentit la vitesse de renouvellement des os, tant *in vitro* qu'*in vivo*. Le pamidronate disodique se lie aux cristaux de phosphate de calcium (hydroxyapatite) et inhibe directement, *in vitro*, la formation et la dissolution de ce composant minéral de l'os. Des études *in vitro* montrent également que le pamidronate disodique est un inhibiteur puissant de l'activité ostéoclastique. Le pamidronate disodique inhibe en outre la migration des précurseurs ostéoclastiques dans l'os et leur transformation subséquente en ostéoclastes résorbants à l'état mûr.

Hypercalcémie d'origine tumorale

Dans l'hypercalcémie d'origine tumorale, AREDIA^{MD} normalise la calcémie dans les 3 à 7 jours qui suivent l'amorce du traitement, indépendamment de la malignité ou de la présence de métastases décelables. Cet effet est fonction de la calcémie initiale.

AREDIA^{MD} soulage les symptômes liés à l'hypercalcémie, comme l'anorexie, les nausées, les vomissements et l'atteinte de l'état mental.

Les reins jouent un rôle important dans l'homéostasie du calcium. Outre l'ostéolyse squelettique, le dysfonctionnement rénal contribue à la pathogenèse de l'hypercalcémie d'origine tumorale. Au moment du diagnostic, la majorité des patients hypercalcémiques sont très déshydratés. Les concentrations plasmatiques élevées de calcium ont un effet antagoniste sur la concentration rénale de l'hormone antidiurétique, ce qui entraîne une polyurie et une perte hydrique excessive. En outre, la réduction de l'apport hydrique – causée par les nausées, les vomissements et l'atteinte de l'état mental – vient compromettre encore plus l'état hydrique du malade. De plus, la déshydratation entraîne souvent une chute du taux de filtration glomérulaire (TFG).

Avant d'instituer le traitement par AREDIA^{MD}, la réhydratation appropriée des patients s'impose, à l'aide d'une solution saline isotonique (à 0,9 %) (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**). Chez les patients suffisamment hydratés, la normalisation de la calcémie par AREDIA^{MD} peut aussi entraîner la normalisation des taux plasmatiques de l'hormone parathyroïdienne (PTH), dont la sécrétion est inhibée par l'hypercalcémie.

La durée de la normocalcémie après un traitement par AREDIA^{MD} varie d'un patient à l'autre en raison des décès précoces et du caractère hétérogène de la maladie cancéreuse et des traitements anticancéreux administrés. En général, les récurrences ont tendance à être plus fréquentes après l'administration de doses plus faibles. Ainsi, aux doses de 30 mg ou moins, la calcémie tend à augmenter après environ 1 semaine, alors qu'aux doses plus élevées (doses totales de 45 à 90 mg), la calcémie demeure à un taux normal pendant au moins 2 semaines et même pendant plusieurs mois. Une étude a montré qu'il existe une nette relation entre le taux de récurrence et la dose d'AREDIA^{MD} : chez les patients recevant une seule perfusion i.v. de 30, de 45, de 60 ou de 90 mg d'AREDIA^{MD}, le taux de récurrence était inférieur dans le groupe qui avait reçu la plus forte dose, 9 mois après le traitement initial. Chez les patients dont la maladie sous-jacente est bien maîtrisée par un traitement anticancéreux, la durée de la réponse tend à être plus longue.

L'expérience clinique acquise sur AREDIA^{MD} dans le traitement de la récurrence de l'hypercalcémie d'origine tumorale est limitée. En général, la réponse à un nouveau traitement est semblable à celle du premier traitement par AREDIA^{MD}, sauf dans les cas où le cancer a beaucoup évolué. Il semble donc que les doses d'AREDIA^{MD} établies pour le traitement initial de l'hypercalcémie soient également efficaces pour traiter l'hypercalcémie récurrente (voir la section **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**). Quand le cancer est à un stade avancé, le traitement répété par AREDIA^{MD} peut avoir un effet moindre, mais on ne connaît pas les mécanismes responsables de cet amoindrissement.

Dans les formes graves d'hypercalcémie, on peut augmenter la dose d'AREDIA^{MD} ou, en fin de compte, envisager l'administration d'un traitement concomitant (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Métastases osseuses et myélome multiple

Les métastases osseuses lytiques chez les cancéreux sont provoquées par une augmentation de l'activité ostéoclastique. Les cellules métastatiques sécrètent des facteurs paracrines qui stimulent la résorption du tissu osseux par les ostéoclastes avoisinants. En inhibant la fonction ostéoclastique, les bisphosphonates interrompent la chaîne d'événements qui mènent à l'ostéolyse d'origine tumorale. Les lésions osseuses lytiques entraînent des complications graves et une morbidité connexe.

Dans les études cliniques portant sur des patients dont les métastases osseuses étaient principalement lytiques ou qui présentaient un myélome multiple, on a constaté qu'AREDIA^{MD} empêchait ou retardait la survenue d'événements touchant le squelette (c'est-à-dire l'hypercalcémie, les fractures pathologiques, la radiothérapie osseuse, la chirurgie orthopédique et la compression médullaire) et soulageait la douleur osseuse. Administré en association avec un traitement anticancéreux standard, AREDIA^{MD} permettait de retarder la progression des métastases osseuses. En outre, les métastases osseuses lytiques réfractaires au traitement cytotoxique et à l'hormonothérapie peuvent présenter des signes radiologiques de stabilisation ou de sclérose.

On a également démontré une diminution significative de la douleur osseuse qui s'est traduite, chez certains patients, par une réduction de la prise d'analgésiques et une augmentation de la mobilité. Par comparaison aux patients qui recevaient AREDIA^{MD}, on a constaté de plus grandes

détériorations de l'indice fonctionnel ECOG et de la cote de qualité de la vie Spitzer chez les patients qui recevaient un placebo.

Maladie osseuse de Paget

Les patients atteints de la maladie osseuse de Paget, caractérisée par une augmentation localisée de la formation et de la résorption osseuses et par un remodelage qualitatif de l'os, répondent bien au traitement par AREDIA^{MD}. La perfusion répétée du pamidronate disodique n'entraîne pas de diminution de l'efficacité du médicament. En outre, les patients qui ne répondent pas à l'etidronate ni à la calcitonine répondent bien aux perfusions d'AREDIA^{MD}. Au cours du suivi à long terme après les études cliniques, on n'a pas observé, après un traitement par le pamidronate disodique, de plus grande incidence des fractures des os par comparaison à celle qui est normalement constatée chez les patients atteints de la maladie osseuse de Paget.

La scintigraphie osseuse, la diminution de l'hydroxyproline urinaire et des phosphatases alcalines sériques ainsi que le soulagement des symptômes ont démontré une rémission clinique et biochimique de la maladie osseuse de Paget. La scintigraphie osseuse met en évidence le fait qu'AREDIA^{MD} réduit le nombre d'os atteints et le pourcentage du squelette touché par la maladie. Les biopsies osseuses révèlent de manière constante des améliorations histologiques et histomorphométriques, ce qui indique une régression de la maladie. On constate, enfin, un soulagement des symptômes, même lorsque la maladie est à un stade avancé.

Pharmacocinétique

Caractéristiques générales : Le pamidronate a une très grande affinité pour les tissus calcifiés, et son élimination totale n'a pas été constatée pendant la durée des études cliniques.

Absorption : Le pamidronate sodique est administré par perfusion. Par définition, son absorption est complète lorsque prend fin la perfusion.

Distribution : Les concentrations plasmatiques de pamidronate s'élèvent rapidement en début de perfusion et chutent rapidement quand la perfusion prend fin. La demi-vie plasmatique apparente est d'environ 0,8 heure. L'état d'équilibre apparent est donc atteint lorsque la perfusion dure plus de 2 à 3 heures. Lors d'une perfusion i.v. de 60 mg en 1 heure, la concentration plasmatique maximale est d'environ 10 nmol/mL, et la clairance plasmatique totale apparente, d'environ 180 mL/min.

La liaison du pamidronate disodique aux protéines sériques humaines est relativement faible (environ 54 %), mais elle augmente à environ 5 mmol quand du calcium à 95 % est ajouté de façon exogène au plasma humain.

Biotransformation/métabolisme : Les clairances hépatique et métabolique d'AREDIA^{MD} ne sont pas significatives.

Élimination : L'élimination dans l'urine est biphasique ($t_{1/2\alpha} = 1,6$ h; $t_{1/2\beta} = 27,2$ h). La clairance rénale apparente est d'environ 54 mL/min et elle a tendance à être en corrélation avec la clairance de la créatinine.

Dans les 72 heures qui suivent la perfusion i.v. de pamidronate, environ 20 à 55 % de la dose se retrouve sous forme inchangée dans l'urine, la majorité ayant été excrétée durant les 24 premières heures. Le pamidronate ne semble pas être métabolisé, et le pourcentage restant de la dose est conservé dans l'organisme (pendant la durée des études). Le pourcentage de la dose conservée dans l'organisme est indépendant de la dose elle-même (de 15 à 180 mg) et de la vitesse de perfusion (de 1,25 à 60 mg/h).

La rétention est semblable après chaque dose de pamidronate disodique. Par conséquent, l'accumulation du médicament dans l'os n'est pas limitée à la capacité de l'os et est uniquement fonction des doses cumulatives.

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance hépatique :

On a étudié les paramètres pharmacocinétiques du pamidronate chez des hommes atteints de cancer qui présentaient un risque de métastases osseuses, dont la fonction hépatique était soit normale (n = 6), soit altérée (dysfonctionnement hépatique léger ou modéré) (n = 9). Chaque patient a reçu une dose unique de 90 mg d'ARELIA^{MD} administrée sous forme de perfusion durant 4 heures. Bien qu'on ait observé une différence statistiquement significative entre les paramètres pharmacocinétiques obtenus chez les patients dont la fonction hépatique était normale et chez ceux qui présentaient un dysfonctionnement hépatique, cette différence n'a pas été jugée pertinente sur le plan clinique. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, on a constaté que l'aire sous la courbe moyenne (ASC, 39,7 %) et la concentration maximale (C_{max}, 28,6 %) étaient plus élevées. Cela dit, le pamidronate a tout de même été rapidement éliminé du plasma. Les concentrations du médicament n'étaient pas décelables chez les patients de 12 à 36 heures après la perfusion. Étant donné qu'ARELIA^{MD} est administré à intervalles mensuels, on ne prévoit aucune accumulation du médicament dans l'organisme. On ne recommande aucune modification du schéma posologique d'ARELIA^{MD} chez les patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique léger ou modéré (voir la section **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Insuffisance rénale :

Une étude pharmacocinétique menée chez des patients atteints de cancer n'a démontré aucune différence de l'ASC de la concentration plasmatique du pamidronate entre les patients avec une fonction rénale normale et les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), l'ASC du pamidronate était approximativement 3 fois plus élevée que chez les patients dont la fonction rénale était normale (clairance de la créatinine > 90 mL/min (voir la section **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Personnes âgées :

On ne dispose pas de données pour cette population.

Enfants :

On ne dispose pas de données pour cette population.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver les flacons à l'abri de la chaleur (c'est-à-dire à une température de moins de 30°C).

Garder AREDIA^{MD} hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux domestiques.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentations

Flacons de Pr AREDIA^{MD} à 30 mg (pamidronate disodique) pour injection :

Chaque flacon de médicament lyophilisé blanc ou presque blanc contient 30 mg de pamidronate disodique. Boîtes de 1 flacon.

Flacons de Pr AREDIA^{MD} à 90 mg (pamidronate disodique) pour injection :

Chaque flacon de médicament lyophilisé blanc ou presque blanc contient 90 mg de pamidronate disodique. Boîtes de 1 flacon.

Composition

Flacons d' AREDIA^{MD} à 30 mg pour injection :

Chaque flacon de poudre lyophilisée stérile contient 30 mg de pamidronate disodique anhydre et 470 mg de mannitol. La présence d'acide phosphorique sert à ajuster le pH à 6,3.

Flacons d' AREDIA^{MD} à 90 mg pour injection :

Chaque flacon de poudre lyophilisée stérile contient 90 mg de pamidronate disodique anhydre et 375 mg de mannitol. La présence d'acide phosphorique sert à ajuster le pH à 6,3.

Ce produit ne contient **PAS** d'agent de conservation.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

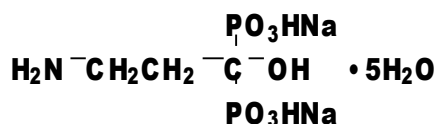
Dénomination commune : Pamidronate disodique

Nom chimique : Disodium-3-amino-1-hydroxypropylidène-1,1-bisphosphonate

Formule moléculaire : $C_3H_9NO_7P_2Na_2 \cdot 5H_2O$

Masse moléculaire : 369,1

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Description : Poudre cristalline incolore

Solubilité : Soluble dans l'eau ou dans l'hydroxyde de sodium 2N; peu soluble dans l'acide chlorhydrique 0,1N et dans l'acide acétique 0,1N; insoluble dans les solvants organiques

pH : Le pH d'une solution à 1 % dans de l'eau est de 8,2 environ.

ESSAIS CLINIQUES

Le puissant effet inhibiteur du pamidronate disodique sur la résorption osseuse a été mis en évidence dans des essais cliniques démontrant la grande efficacité du pamidronate disodique dans le traitement de l'hypercalcémie d'origine tumorale, des métastases osseuses et de la maladie osseuse de Paget.

Hypercalcémie d'origine tumorale

Le pamidronate disodique fait baisser le calcium plasmatique en 3 à 7 jours après le début du traitement, quel que soit le type de tumeur et indépendamment de la présence de métastases osseuses décelables. Dans des études cliniques contrôlées, jusqu'à 60 mg de pamidronate sodique ont été perfusés à des vitesses pouvant atteindre 15 mg/h, tandis que la perfusion de

90 mg s'est étalée sur 24 heures.

La normalisation de la calcémie était accompagnée d'un retour à la normale de la calciurie, et dans certains cas, d'une baisse à des valeurs inférieures à la normale. Comme il a été signalé que le pamidronate disodique n'augmente pas l'absorption du calcium par le rein et l'intestin, on peut considérer que la baisse du calcium urinaire résulte uniquement de l'inhibition de la résorption osseuse plutôt que d'un effet sur le rein et l'intestin.

La normalisation de la calcémie, y compris de l'hypocalcémie transitoire, dépend de la calcémie initiale et de la dose de pamidronate disodique administrée. Une hypercalcémie grave (calcium plasmatique > 4,0 mmol/L) exige de plus fortes doses de pamidronate disodique qu'une hypercalcémie modérée. Le traitement d'une hypercalcémie modérée par une dose élevée de pamidronate disodique (de 60 à 90 mg) peut toutefois déclencher une hypocalcémie transitoire. Une perfusion unique de 90 mg est indiquée uniquement pour les cas d'hypercalcémie grave.

À la suite de la normalisation de la calcémie, plusieurs changements se produisent dans les paramètres biochimiques, ce qui reflète l'activité d'antirésorption qu'exerce le pamidronate disodique. Les taux de l'hormone parathyroïdienne, dont la sécrétion est habituellement freinée dans l'hypercalcémie d'origine tumorale, se rétablissent de façon caractéristique après un traitement par le pamidronate disodique. Ce phénomène est considéré comme une réponse physiologique à la baisse de la calcémie. Selon ce qui a été observé, le freinage antérieur des taux de l'hormone parathyroïdienne n'a pas donné lieu à une augmentation au-dessus des valeurs normales.

Les rapports calcium:créatinine et hydroxyproline:créatinine urinaires baissent et reviennent habituellement à des valeurs normales, ou sous la normale, après un traitement par le pamidronate disodique. Ces changements se produisent durant la première semaine après le traitement, tout comme la baisse des taux sériques de calcium, et ils concordent avec l'action pharmacologique d'antirésorption du pamidronate disodique.

La diminution de l'élimination urinaire de phosphate en dépit d'une augmentation du taux de filtration glomérulaire (TFG) à la suite de l'administration de pamidronate disodique évoque la possibilité d'un bilan phosphore positif. Il est possible que cet effet soit lié à l'augmentation de la fixation du phosphate par l'os, étant donné que la baisse de l'élimination du phosphate survient après des réductions des taux plasmatiques de calcium et de phosphate, et de l'hydroxyprolinurie. Les taux de phosphate sont habituellement revenus à la normale en 7 à 10 jours. Le rapport phosphate plasmatique:seuil de phosphate rénal ($TmPO_4/TFG$) est également abaissé par l'administration de pamidronate disodique, ce qui reflète probablement une augmentation de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne secondaire à la chute brutale des taux plasmatiques de calcium.

Le pamidronate disodique n'a pas d'effet constant sur les taux plasmatiques de magnésium, ce qui confirme son absence d'effet sur le métabolisme de ce dernier.

Métastases osseuses et myélome multiple

Trois études d'envergure de phase III, l'une portant sur le myélome multiple et les 2 autres, sur le cancer du sein (l'une de ces études comparant le traitement à une chimiothérapie standard et

l'autre, à une hormonothérapie) ont permis de constater que 90 mg d'AREDIA^{MD} (pamidronate disodique) perfusés toutes les 3 ou 4 semaines diminuaient significativement le taux de morbidité squelettique (nombre d'événements touchant le squelette/année; les résultats détaillés figurent ci-dessous). Ces derniers ont été définis comme des épisodes de fractures pathologiques, de radiothérapie osseuse, de chirurgie osseuse et de compression médullaire. La radiothérapie osseuse a également été significativement moins fréquente dans tous les groupes de patients qui recevaient AREDIA*. La proportion des sujets qui ont présenté des événements touchant le squelette a été significativement moindre, et le délai avant l'apparition du premier événement touchant le squelette a été significativement plus long chez les patients souffrant d'un myélome multiple ou d'un cancer du sein qui bénéficiaient d'un traitement par AREDIA^{MD} et d'une chimiothérapie. On a constaté la même tendance chez les patientes qui souffraient d'un cancer du sein et qui recevaient une hormonothérapie. Un nombre moins élevé de patients atteints d'un myélome multiple qui recevaient AREDIA^{MD} ont présenté des fractures pathologiques des vertèbres.

Myélome multiple

Dans le cadre d'un essai à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlé par placebo, 392 patients souffrant d'un myélome multiple au stade avancé ont été répartis au hasard pour recevoir AREDIA^{MD} ou un placebo, en plus de leur traitement sous-jacent contre le myélome, dans le but de déterminer l'effet d'AREDIA^{MD} sur l'occurrence d'événements touchant le squelette. Ces derniers ont été définis comme des épisodes de fractures pathologiques, de radiothérapie osseuse, de chirurgie osseuse et de compression médullaire. Les patients ont reçu 90 mg d'AREDIA^{MD} ou un placebo, tous 2 administrés en perfusion intraveineuse mensuelle d'une durée de 4 heures, durant 9 mois. On a pu procéder à une évaluation de l'efficacité chez 377 des 392 patients (196 sous AREDIA^{MD}, 181 sous placebo). La proportion de patients ayant présenté un événement touchant le squelette a été significativement moindre dans le groupe AREDIA^{MD} (24 % vs 41 %, $p < 0,001$), et le taux moyen de morbidité squelettique (nombre d'événements touchant le squelette/année) a été significativement moins élevé chez les patients ayant pris AREDIA^{MD} que chez ceux ayant reçu le placebo (moyenne : 1,1 vs 2,1, $p < 0,02$). Le délai avant l'occurrence du premier événement touchant le squelette, de la première fracture pathologique et de la radiothérapie osseuse a été significativement plus long dans le groupe AREDIA^{MD} ($p = 0,001$, 0,006 et 0,046, respectivement). De plus, le nombre de patients ayant souffert d'une fracture pathologique (17 % vs 30 %, $p = 0,004$) ou ayant nécessité une radiothérapie osseuse (14 % vs 22 %, $p = 0,049$) a été moindre dans le groupe traité par AREDIA^{MD}.

En outre, on a constaté, à la dernière évaluation, une diminution des scores de la douleur par rapport aux valeurs initiales chez les patients traités par AREDIA^{MD} qui présentaient de la douleur au départ ($p = 0,026$), mais pas chez les sujets du groupe placebo. Au moment de la dernière évaluation, une détérioration par rapport aux valeurs initiales a été observée dans le groupe placebo en ce qui a trait à la cote de qualité de vie Spitzer ($p < 0,001$) et à l'indice fonctionnel ECOG ($p < 0,011$), alors qu'aucune détérioration significative par rapport aux valeurs de départ n'a été observée à l'égard de ces paramètres chez les patients traités au moyen d'AREDIA^{MD}.

Au terme de 21 mois, la proportion de patients présentant un événement touchant le squelette est demeurée significativement moindre dans le groupe AREDIA^{MD} par rapport au groupe placebo

($p = 0,015$). De plus, le taux moyen de morbidité squelettique (nombre d'événements touchant le squelette/année) était de 1,3 pour le groupe AREDIA^{MD} par rapport à 2,2 pour le groupe placebo ($p = 0,008$), et le délai avant l'occurrence du premier événement touchant le squelette était significativement plus long au sein du groupe AREDIA^{MD} par comparaison au groupe placebo ($p = 0,016$). Par ailleurs, un nombre moindre de patients traités par AREDIA^{MD} ont souffert de fractures pathologiques des vertèbres (16 % vs 27 %, $p = 0,005$). La survie de l'ensemble des patients n'a pas varié entre les groupes de traitement.

Métastases osseuses

Lors de 2 essais à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlés par placebo, on a comparé l'innocuité et l'efficacité de 90 mg d'AREDIA^{MD} administrés en perfusion de 2 heures toutes les 3 ou 4 semaines durant 24 mois à celles d'un placebo, dans la prévention des événements touchant le squelette chez des patientes atteintes d'un cancer du sein et présentant au moins 2 métastases osseuses lytiques, dont 1 atteignait au moins 1 cm de diamètre. Au moment de leur admission, les patientes du premier essai recevaient une hormonothérapie, alors que les patientes du second suivaient une chimiothérapie.

Patientes souffrant d'un cancer du sein soumises à l'hormonothérapie :

372 patientes recevant une hormonothérapie ont été réparties au hasard pour recevoir 90 mg d'AREDIA^{MD} (182) ou un placebo (190), administrés tous 2 sous forme de perfusion de 2 heures, toutes les 3 ou 4 semaines durant 24 mois. La proportion de patientes ayant présenté un événement touchant le squelette a été moindre dans le groupe AREDIA^{MD} que dans le groupe placebo tout au long de l'étude (3^e, 6^e, 9^e, 12^e, 15^e, 18^e, 21^e et 24^e mois). Au terme des 24 cycles mensuels de l'étude, la proportion de patientes affichant un événement touchant le squelette (en plus d'une hypercalcémie) était significativement moindre dans le groupe AREDIA^{MD} que dans le groupe placebo (56 % vs 67 %, $p = 0,027$) et le taux moyen de morbidité squelettique (nombre d'événements touchant le squelette/année) était significativement moins élevé dans le groupe AREDIA^{MD} que dans le groupe placebo (moyenne : 2,4 vs 3,8, $p = 0,008$). Par ailleurs, le délai médian avant l'occurrence du premier événement touchant le squelette (en plus d'une hypercalcémie) et la radiothérapie osseuse était significativement plus long au sein du groupe AREDIA^{MD} par comparaison au groupe placebo ($p = 0,049$ et 0,016, respectivement).

La réponse partielle des lésions osseuses, évaluée au moyen de la radiographie, s'est chiffrée à 30 % dans le groupe AREDIA^{MD} et à 24 % dans le groupe placebo ($p = 0,202$). En outre, les scores attribués à la douleur et aux analgésiques ont affiché une augmentation significativement moindre ($p = 0,007$ et $p < 0,001$, respectivement) par rapport aux valeurs initiales dans le groupe AREDIA^{MD} que dans le groupe placebo au moment de la dernière évaluation.

Patientes souffrant d'un cancer du sein soumises à la chimiothérapie :

382 patientes recevant une chimiothérapie ont été réparties au hasard pour recevoir 90 mg d'AREDIA^{MD} (n = 185) ou un placebo (n = 197), administrés tous 2 sous forme de perfusion de 2 heures, toutes les 3 ou 4 semaines durant 24 mois. La proportion de patientes ayant présenté un événement touchant le squelette a été significativement moindre dans le groupe AREDIA^{MD} que dans le groupe placebo au 15^e, 18^e, 21^e et 24^e mois. Au terme des 24 cycles mensuels de l'étude, la proportion de patientes affichant un événement touchant le squelette (en plus d'une hypercalcémie) était significativement moindre dans le groupe AREDIA^{MD} que dans le groupe placebo (50 % vs 70 %, $p < 0,001$) et le taux moyen de morbidité squelettique (nombre d'événements touchant le squelette/année) était significativement moins élevé dans le groupe AREDIA^{MD} que dans le groupe placebo (moyenne : 2,6 vs 4,3, $p < 0,001$). Par ailleurs, le délai avant l'occurrence du premier événement touchant le squelette, la première fracture pathologique, la première fracture pathologique non vertébrale et la radiothérapie osseuse a été significativement plus court dans le cas du placebo par comparaison à AREDIA^{MD} ($p < 0,001$, 0,009, 0,001 et 0,001, respectivement).

La réponse complète et partielle des lésions osseuses, évaluée au moyen de la radiographie, a été significativement plus élevée dans le groupe de patientes souffrant d'un cancer du sein et soumises à une chimiothérapie ayant reçu AREDIA^{MD} par rapport au groupe placebo (34 % vs 19 %, $p = 0,002$). En outre, les scores attribués à la douleur et aux analgésiques ont affiché une augmentation significativement moindre ($p = 0,050$ et $p = 0,009$, respectivement) par rapport aux valeurs initiales dans le groupe AREDIA^{MD} que dans le groupe placebo au moment de la dernière évaluation. Dans les 2 groupes de traitement, l'indice fonctionnel ECOG s'était détérioré au moment de l'évaluation par rapport aux valeurs de départ, mais cette détérioration était significativement plus marquée ($p = 0,002$) dans le groupe placebo que dans le groupe AREDIA^{MD}.

Maladie osseuse de Paget :

Un rapport entre la dose et l'effet a clairement été démontré dans une étude clinique à double insu, avec répartition aléatoire, dans laquelle les patients ont reçu une dose unique de pamidronate disodique (n = 64). La perfusion de 15 mg de pamidronate disodique en dose unique n'a produit aucun effet; la plus grande efficacité a été atteinte avec une dose de 90 mg. On a constaté une chute de 50 % des phosphatases alcalines et du rapport hydroxyproline:créatinine par rapport aux valeurs de départ chez > 20 % des patients, aux doses de 45 et de 90 mg de pamidronate disodique ($p < 0,05$).

Dans une étude sur la perfusion de doses multiples, le pamidronate disodique a été administré en perfusion i.v. à raison de 15 mg/2 h/jour, pendant 5 jours consécutifs (n = 12). La valeur des phosphatases alcalines s'est normalisée chez 4 patients. Cependant, 5 patients ont nécessité un second traitement en l'espace de 6 mois et 6 patients, après 6 mois.

Dans une étude clinique ouverte, on a réparti les patients d'après la valeur initiale des phosphatases alcalines. Ceux dont les phosphatases alcalines étaient < 500 UI/L (groupe A; n = 65) ou > 500 UI/L (groupe B; n = 11) ont reçu respectivement une perfusion de 180 à 195 mg ou de 360 à 375 mg de pamidronate disodique à raison de 30 mg par semaine.

Dans le groupe A, la valeur des phosphatases alcalines s'est normalisée chez 80 % des patients, tandis que le rapport hydroxyproline:créatinine s'est normalisé chez 88 % des patients. En outre, la scintigraphie osseuse a mis en évidence une nette amélioration. La durée de la rémission était de 543 et de 388 jours, respectivement. Dans le groupe B, les phosphatases alcalines et le rapport hydroxyproline:créatinine ont baissé de 80 et de 73 %, respectivement. Ces patients étaient gravement malades, et seulement 25 % d'entre eux, d'après le rapport hydroxyproline:créatinine, ont présenté une rémission, dont la durée médiane a été relativement courte (52 jours). Dans les 2 groupes, plus de 50 % des patients ont présenté des améliorations cliniques subjectives.

Dans une étude clinique ouverte du même genre, mais de plus grande envergure, les patients avaient également été répartis selon la valeur initiale des phosphatases alcalines, mais les doses de pamidronate disodique étaient différentes : le groupe A (n = 159), dans lequel les patients avaient des phosphatases alcalines < 500 UI/L, a reçu 210 mg, et le groupe B (n = 52), dans lequel les patients avaient une valeur des phosphatases alcalines > 500 UI/L, a reçu 390 mg. Le pamidronate disodique était administré en perfusions à raison de 30 mg au départ, puis de 60 mg toutes les 2 semaines. Dans le groupe A, les phosphatases alcalines se sont normalisées chez 81 % des patients, et le rapport hydroxyproline:créatinine est revenu à la normale chez 93 % des patients. En outre, on a constaté une nette amélioration à la scintigraphie osseuse (index scintigraphique, pourcentage du squelette atteint et nombre d'os atteints). La durée médiane de la rémission a été, respectivement, de 780 et de 494 jours. Dans le groupe B, les résultats étaient semblables à ceux qui avaient été obtenus dans l'étude antérieure. L'évaluation des symptômes a révélé une amélioration chez 50 à 60 % des patients.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

L'administration sous-cutanée de pamidronate disodique à des rats a réduit l'excrétion urinaire d'hydroxyproline en l'espace de 2 à 8 jours, d'une valeur de départ de 0,16 $\mu\text{mol/kg/jour}$ jusqu'à un maximum de 16 $\mu\text{mol/kg/jour}$. À des doses plus élevées (> 40 $\mu\text{mol/kg/jour}$), le pamidronate disodique a inhibé la minéralisation osseuse, telle que mesurée par le rapport molaire de calcium et d'hydroxyproline dans l'os métaphysaire. À des doses moins élevées, le pamidronate disodique a réduit l'activité osseuse des phosphatases alcalines, la synthèse de l'hydroxyproline et la teneur en calcium de l'os. Ces modifications des paramètres d'apposition osseuse ont nécessité au moins 23 jours d'exposition avant d'aboutir à un effet maximal, comparativement à 8 jours pour l'obtention d'un effet sur la résorption osseuse. Le pamidronate disodique inhibe donc la résorption osseuse chez le rat à des doses plusieurs fois inférieures à celles qui modifient la croissance et la minéralisation osseuses.

Le pamidronate disodique administré à faibles doses a fait augmenter tant l'élasticité que la solidité des os chez le rat, tandis que des doses élevées (> 14 mg/kg/jour par voie intrapéritonéale) ont produit l'effet inverse, ces dernières étant nettement supérieures aux doses nécessaires pour supprimer complètement la mobilisation du calcium osseux chez le rat.

Chez le chien, le traitement intermittent à long terme par le pamidronate disodique a permis de conserver l'intégrité des structures osseuses vertébrale et corticale. L'administration intermittente

de pamidronate disodique par voie orale, pendant 12 semaines, n'a pas modifié les propriétés mécaniques de l'os cortical du fémur, mais on a constaté une augmentation significative de la rigidité à la compression et de la résistance à la torsion dans l'os trabéculaire.

Chez la souris, l'administration sous-cutanée de 16 $\mu\text{mol/kg}$ (4,5 mg/kg) de pamidronate disodique pendant 7 jours a fait augmenter la largeur de la zone cartilagineuse de croissance du tibia, mais n'a eu aucun effet sur la croissance longitudinale.

L'administration intermittente de pamidronate disodique chez les animaux a également permis d'inhiber la résorption osseuse. Chez le porc âgé de 10 semaines, l'administration de 1,6 $\mu\text{g/kg/jour}$ de pamidronate disodique pendant 5 jours sur 21 a entraîné une inhibition significative de la résorption osseuse qui était équivalente à celle qui est obtenue par le schéma posologique continu de 60 jours. Chez la souris, l'administration du produit 1 fois par semaine pendant 1 an a fait augmenter l'épaisseur de la paroi des diaphyses et le nombre de travées osseuses persistantes. Cet effet a été principalement obtenu par la suppression de la résorption de l'endoste qui se produit pendant la phase de catabolisme chez la souris C57BL/Silberberg âgée de plus de 4 mois. On a remarqué que les os des souris traitées avaient une teneur plus élevée en calcium (dans le fémur) et un poids plus élevé en cendres ainsi qu'une plus grande résistance à la contrainte de fracture par comparaison aux animaux non traités.

En raison de la régulation hormonale, le pamidronate disodique ne modifie pas de façon significative le calcium sérique chez les animaux en bonne santé. Cependant, dans diverses conditions expérimentales, les changements dans les valeurs du calcium sérique correspondent aux effets du pamidronate disodique sur le métabolisme osseux. Chez des rats ayant subi une thyroïdo-parathyroïdectomie, la mobilisation du calcium de l'os, stimulée par la 1,25(OH)₂ vitamine D₃, a été inhibée par le pamidronate disodique à des doses quotidiennes de 0,02 à 0,6 mg/kg par voie s.c. De même, le pamidronate disodique a réduit l'hypercalcémie d'origine tumorale chez des rats porteurs de tumeurs de Walker 256. Les souris porteuses de myélomes 5T2 ont eu moins de lésions squelettiques lorsqu'elles ont été traitées par le pamidronate disodique, bien que cet agent n'ait pas eu d'effet sur le myélome proprement dit.

Vingt-quatre heures après l'administration intraveineuse unique de 10 mg/kg à des rats en croissance, on retrouve environ 50 % de la dose dans l'os, 0,1 % dans le sang, 1,1 % dans la rate et 30 % dans le foie. Une quantité de pamidronate disodique est également entreposée dans le cartilage trachéal des rats. Le pourcentage de fixation par le foie augmente avec la dose, de 3,0 % à une dose de 0,01 mg/kg à 30 % à 10 mg/kg. Les taux accumulés dans le foie à la dose de 10 mg/kg diminuent graduellement pendant les 2 semaines qui suivent l'administration, la substance étant redistribuée et captée par le tissu osseux, ou éliminée par les reins en l'espace de 24 à 48 heures.

Le pamidronate disodique n'est pas significativement métabolisé chez le rat : après l'administration i.v. de 10 mg/kg, environ 20 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine en 24 heures. Moins de 0,1 % de la dose administrée se retrouve dans la bile. La demi-vie biologique du pamidronate disodique chez le rat a été évaluée à environ 300 jours.

On a aussi observé une fixation préférentielle et prolongée de pamidronate disodique marqué au ¹⁴C dans l'os chez des chiens qui avaient reçu une seule dose intraveineuse. La radioactivité est

décelable dans le sang pendant une période maximale de 72 heures seulement.

Pharmacologie humaine

Le pamidronate disodique est un bisphosphonate de deuxième génération. Les bisphosphonates sont des analogues chimiques du pyrophosphate et des inhibiteurs spécifiques de la résorption osseuse. Les composés de la première génération tels que l'acide hydroxy-1-éthylidène bisphosphonique-1,1 (EHDP ou étidronate disodique) inhibent non seulement la résorption osseuse, mais peut-être aussi la minéralisation osseuse. Le pamidronate disodique, bisphosphonate de deuxième génération, inhibe la résorption osseuse à des doses qui ne semblent pas influencer sur la minéralisation du tissu ostéoïde nouvellement formé. Ce composé constitue donc un traitement rationnel de la résorption osseuse de nature pathologique. Le mode d'action principal semble être un effet local et direct : les bisphosphonates forment un complexe serré avec les cristaux d'hydroxyapatite du tissu osseux et en inhibent la formation et la dissolution.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Dans les études de toxicité aiguë, le pamidronate disodique était mieux toléré quand il était administré en perfusion i.v. ou i.p., à court terme, que lorsqu'il était administré en bolus i.v., sans doute en raison des concentrations plasmatiques plus faibles. Chez la souris, les valeurs de la DL₅₀ du pamidronate disodique administré en bolus i.v. et i.p. étaient respectivement de 20,3 mg/kg et de 40 mg/kg; chez le rat, de 80 mg/kg et de 65 mg/kg, et chez le lapin, de 18,5 mg/kg et de 190 mg/kg. Chez le chien, la DL₅₀ était supérieure à 10 mg/kg quand la dose était administrée en bolus i.v., et supérieure à 40 mg/kg quand elle était administrée en perfusion i.v.

Toxicité subaiguë et chronique

Le pamidronate disodique a été administré à des souris, à des rats, à des lapins et à des chiens pendant 3 mois, en perfusion i.v. intermittente ou en bolus i.v. Des études chez l'animal portant sur l'administration de doses multiples ont démontré que l'administration intermittente de pamidronate disodique en perfusion i.v. était mieux tolérée que l'administration du médicament par injection intraveineuse rapide (bolus). Toutes les espèces animales, sauf la souris, ont manifesté une néphropathie liée à la dose et à la posologie. Ces études ont établi une grande corrélation entre les effets indésirables du pamidronate disodique et les concentrations plasmatiques maximales du produit. C'est pourquoi il est préférable d'administrer le produit de façon intermittente, en perfusion lente, et d'éviter l'administration intraveineuse quotidienne, surtout en bolus.

Chez le rat et le chien auxquels on a administré 2, 6 ou 20 mg/kg en perfusion i.v. à raison de 1 heure/semaine pendant 3 mois, la dose sans effet toxique s'est établie à 2 mg/kg chez les 2 espèces animales. On a constaté, à toutes les doses chez le chien, mais seulement à la dose la plus élevée chez le rat, des effets pharmacologiques non réversibles liés à la dose : accroissement de la formation d'os spongieux primaire et élargissement des métaphyses, augmentation de la calcification et altération du modèle osseux, sans altération de la minéralisation. Les autres effets

observés comprenaient une réduction des phosphatases alcalines et du phosphate sérique. Le principal organe touché par les effets toxiques était le rein, mais on a également observé une inflammation et une dégénérescence de l'estomac et des poumons et, dans une moindre mesure, de la rate, du foie et du cœur, quand des doses i.v. élevées étaient administrées, surtout en bolus.

Toxicité pour la reproduction

Chez le rat, le pamidronate traverse facilement la barrière placentaire et s'accumule principalement dans les os du fœtus. Les études de toxicité pour la reproduction menées chez le rat et le lapin à des doses orales ou intraveineuses comparables aux doses thérapeutiques administrées chez l'être humain ont révélé que le pamidronate est à l'origine des effets indésirables et des anomalies congénitales suivants : réduction de la fertilité chez les 2 sexes et chez la première génération de rejets; détresse et prolongation de la parturition menant à la mort; augmentation marquée des cas de résorption; pertes avant et après l'implantation des ovules fécondés; nombre réduit de rejets viables à la naissance; retard sur les plans de la maturation et de l'ossification du squelette; raccourcissement des os longs et anomalies viscérales et externes (dilatation et malformation des uretères, déplacement des testicules; raccourcissement du tronc, malformation des articulations; dystopie par rotation incomplète des pattes arrière; hémorragie sous-cutanée et œdème, etc.).

Une étude chez des rates en lactation a démontré que le pamidronate passait dans leur lait.

Carcinogénèse et mutagenèse

Le potentiel mutagène du pamidronate disodique a été évalué selon 3 méthodes in vitro (test d'Ames, test de mutation ponctuelle et test cytogénétique) et in vivo (test d'anomalie du noyau, test des chromatides-sœurs et test du micronoyau). Les essais in vivo n'ont mis en évidence aucun signe de potentiel mutagène. Les essais in vitro étaient également négatifs, mais on a constaté une légère augmentation du nombre d'aberrations chromosomiques dans les cellules ovariennes de hamsters chinois, à la dose la plus élevée (2500 µg/mL) seulement.

Le pouvoir carcinogène a été évalué chez le rat et la souris auxquels on a administré du pamidronate disodique à raison de ≤ 75 mg/kg/jour et de ≤ 40 mg/kg/jour, respectivement, par gavage, pendant 2 ans. Ces études étaient une reprise des études qui avaient été faites durant les années 1970, au cours desquelles on avait ajouté ≤ 1000 mg/kg de pamidronate disodique à la nourriture. D'après les résultats de ces études, le pamidronate disodique ne semble pas avoir de pouvoir carcinogène.

Le seul résultat inattendu émanant de cette reprise des études sur le potentiel carcinogène a été une hydrocéphalie qui a été décelée dans l'étude chez la souris. Cette manifestation, produite à toutes les doses du médicament, était probablement entraînée par des changements dans les os du crâne, ces changements étant le résultat de l'activité pharmacologique du médicament chez les jeunes animaux en pleine croissance. On ne pense cependant pas que cette complication soit importante chez les patients adultes, puisque, dans leur cas, la formation osseuse est terminée.

Chez les souris recevant ≤ 40 mg/kg/jour de pamidronate disodique, on a constaté une réduction, liée à la dose, de l'incidence des néoplasmes, ce qui a été attribué à une diminution de la

consommation alimentaire due au pamidronate. On a constaté que les souris alimentées de façon plus stricte développaient moins de tumeurs que celles qui étaient nourries à volonté. Dans cette étude, l'incidence de tumeurs dans le foie était réduite par rapport aux animaux témoins. Chez les souris femelles recevant 879 mg/kg/jour de pamidronate disodique dans leur nourriture, on a constaté une augmentation de l'incidence d'hépatomes bénins par rapport aux animaux témoins.

Dans les 2 études sur le pouvoir carcinogène chez le rat, l'incidence des lésions néoplasiques se trouvait dans les limites des résultats obtenus antérieurement avec d'autres témoins semblables, sauf dans le cas d'une légère augmentation des léiomyomes de l'intestin que l'on a observée chez les femelles, dans une étude seulement. Ces léiomyomes se retrouvent spontanément chez 0,44 % des rats Wistar (entre 0 et 2 %) utilisés comme témoins dans les études du potentiel carcinogène. L'incidence moyenne de ces tumeurs chez les rates Wistar dont le régime alimentaire contenait 1000 mg/kg/jour était de 1,2 % (entre 0 et 3,7 %). Étant donné que l'on n'a remarqué aucun léiomyome de l'intestin chez les rates faisant partie de l'autre étude, il est peu probable que ces tumeurs bénignes et non mortelles revêtent une importance biologique ou clinique.

RÉFÉRENCES

1. BERENSON JR, LICHTENSTEIN A, PORTER L, DIMOPOULOS M, BORDONI R *et al.* Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *NEJM* 1996; 334: 488-493
2. BODY JJ, MAGRITTE A, SERA J, SCULIER JP, and BORKOWSKI A. Aminohydroxypropylidene bisphosphonate (APD) treatment for tumor-associated hypercalcemia: A randomized comparison between a 3-day treatment and single 24-hour infusions. *J Bone Miner Res* 1989; 4 (6): 923-928
3. BODY JJ, BORKOWSKI A, CLEEREN A, and BIJVOET OLM. Treatment of malignancy-associated hypercalcemia with intravenous aminohydroxypropylidene diphosphonate. *J Clin Oncol* 1986; 4 (8): 1177-1183
4. BODY JJ, POT M, BORKOWSKI A, SCULIER JP, and KLASTERSKY J. Dose/response study of aminohydroxypropylidene bisphosphonate in tumor-associated hypercalcemia. *Am J Med* 1987; 82: 957-963
5. BOONEKAMP PM, van der WEE-PALS LJA, van WIJK-VAN LENNEP MML, THESING CW, and BIJVOET OLM. Two modes of action of bisphosphonates on osteoclastic resorption of mineralized matrix. *Bone Miner* 1986; 1: 27-39
6. CAL JC, and DALEY-YATES PT. Disposition and nephrotoxicity of 3-amino-1-hydroxypropylidene-1,1-bisphosphonate (APD) in rats and mice. *Toxicology* 1990; 65: 179-197
7. COLEMAN RE, and PUROHIT OP. Osteoclast inhibition for the treatment of bone metastases. *Cancer Treatment Reviews* 1993; 19:79-103
8. COLEMAN RE, and RUBENS RD. 3(amino-1,1-hydroxypropylidene) bisphosphonate (APD) for hypercalcemia of breast cancer. *Br J Cancer* 1987; 56: 465-469
9. COLEMAN RE, WOLL PJ, SCRIVENER W, RUBENS RD. Treatment of bone metastases from breast cancer with (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate (APD). *Br J Cancer* 1988;58:621-625
10. DALEY-YATES PT, DODWELL DJ, PONGCHAIDECHA M, COLEMAN RE and HOWELL A. The clearance and bioavailability of pamidronate in patients with breast cancer and bone metastases. *Calcif Tissue Int* 1991;49:433-435
11. FITTON A, and McTAVISH D. Pamidronate. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in resorptive bone disease. *Drugs* 1991; 41: 289-318
12. FLANAGAN AM, and CHAMBERS TJ. Inhibition of bone resorption by bisphosphonate; interactions between bisphosphonates, osteoclasts, and bone. *Calcif Tissue Int* 1991; 49:407-415

13. FOLAY-NOLAN D, DALY MJ, WILLIAMS D, WASTI A, and MARTIN M. Pamidronate associated hallucinations. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 927-928
14. FRAUNFELDER FW, FRAUNFELDER FT, and JENSVOLD B. Scleritis and Other Ocular Side Effects Associated With Pamidronate Disodium. *Am J Ophthalmol* 2003; 135 (2): 219-222
15. GRAEPEL P, BENTLEY P, FRITZ H, MIYAMOTO M, and SLATER SR. Reproduction toxicity studies with pamidronate. *Arzneim Forsch / Drug Res* 1992; 42: 654-667
16. HARINCK HIJ, BIJVOET OLM, PLANTINGH AST, BODY JJ, ELTE JWF, SLEEBOOM HP, WILDIERS J, and NEIJT JP. Role of bone and kidney in tumour-induced hypercalcemia and its treatment with bisphosphonate and sodium chloride. *Am J Med* 1987; 82: 1133-1142
17. HARINCK HIJ, PAPAPOULOS SE, BLANKSMA HJ, MOOLENAAR AJ, VERMEIJ P, and BIJVOET OLM. Paget's disease of bone: early and late responses to three different modes of treatment with aminohydroxypropylidene bisphosphonate (APD). *Br Med J* 1987; 295: 1301-1305
18. HOSKING DJ, COWLEY A, and BUCKNALL CA. Rehydration in the treatment of severe hypercalcemia. *Q J Med* 1981; 200: 473-481
19. HUGHES DE, MIAN M, GUILLARD-CUMMING DF, and RUSSELL RGG. The cellular mechanism of action of bisphosphonates. *Drugs Exptl Clin Res* 1991; 17: 109-114
20. KELLIHAN MJ, and MANGINO PD. Pamidronate. *Ann of Pharmacother* 1992; 26: 1262-1269
21. LEYVRAZ S, HESS U, FLESCHE G, BAUER J, SAUFFE S, FORD JM, and BURCKHARDT P. Pharmacokinetics of pamidronate in patients with bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:788-792
22. LOWIK CWGM, VAN DER PLUIJM G, VAN DER WEE-PALS LJA, BLOYS VAN TRESLONG-DE GROOT H, and BIJVOET OLM. Migration and phenotypic transformation of osteoclast precursors into mature osteoclasts: The effect of bisphosphonate. *J Bone Miner Res* 1988; 3 (2): 185-192
23. MASUD T, and FRANCIS RM. Adverse effects of drugs for bone disease. *Adv Drug React Bull* 1992; (155): 583-586
24. MORTON AR, CANTRILL JA, CRAIG AE, HOWELL A, DAVIES M, and ANDERSON DC. Single dose versus daily intravenous aminohydroxypropylidene bisphosphonate (APD) for the hypercalcemia of malignancy. *Br Med J* 1988; 296: 811-814

25. MORTON AR, CANTRILL JA, PILLAI GV, MCMAHON A, ANDERSON DC, and HOWELL A. Sclerosis of lytic bone metastases after disodium aminohydroxypropylidene bisphosphonate (APD) in patients with breast carcinoma. *Br Med J* 1988; 297: 772-773
26. PUROHIT OP, ANTHONY C, RADSTONE CR, OWEN J and COLEMAN RE. High-dose intravenous pamidronate for metastatic bone pain. *Br J Cancer* 1994; 70: 554-558
27. RALSTON SH, GALLAGHER SJ, PATEL U, DRYBURGH FJ, FRASER WD, COWAN RA, and BOYLE IT. Comparison of three intravenous bisphosphonates in cancer-associated hypercalcemia. *Lancet* 1989; II (8673): 1180-1182
28. RALSTON SH, GALLACHER SJ, PATEL U, CAMPBELL J, and BOYLE IT. Cancer-associated hypercalcemia: Morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med* 1990; 112 (7): 499-504
29. RITCH PS. Treatment of cancer-related hypercalcemia. *Semin Oncol* 1990; 17 (2 Suppl 5): 26-33
30. RYAN PJ, and SAMPATH R. Idiopathic orbital inflammation following intravenous pamidronate. *Rheumatology* 2001; 40: 956-957
31. SATO M, GRASSER W, ENDO N, AKINS R, SIMMONS H, THOMPSON DD, GOLUB E, and RODAN GA. Bisphosphonate action; Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest* 1991; 88: 2095-2105
32. SAWYER N, NEWSTEAD C, DRUMMOND A, NEWLAND A, and CUNNINGHAM J. One-shot high-dose pamidronate disodium (APD): effective, simple treatment for hypercalcemia in haematological malignancy. *Clin Lab Haematol* 1989; 11: 179-184
33. SERIS ES. Perspectives: a practical guide to the use of pamidronate in the treatment of Paget's disease. *J Bone Mineral Res* 1994; 9 (3):303-304
34. SHAHINIAN VB, KUO YF, FREEMAN JL, and GOODWIN JS. Risk of Fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005 Jan 13;352(2):154-64
35. SHINODA H, ADAMEK G, FELIX R, FLEISCH H, SCHENK R, and HAGAN P. Structure-activity relationships of various bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 1983; 35: 87-99
36. SILVERMAN P, and DISTELHORST CW. Metabolic emergencies in clinical oncology. *Semin Oncol* 1989; 16 (6): 504-515
37. THIEBAUD D, JAEGER PH, JACQUET AF, and BURCKHARDT P. Dose response in the treatment of malignant hypercalcemia by a single infusion of the bisphosphonate AHPPrBP (APD). *J Clin Oncol* 1988; 6 (5): 762-768

38. THURLIMANN B, MORANT R, JUNGI WF, and RADZIWILL A. Pamidronate for pain control in patients with malignant osteolytic bone disease: a prospective dose-effect study. *Supportive Care Cancer* 1992; 2: 61-65
39. WINGEN F, and SCHMAHL D. Pharmacokinetics of the osteotropic diphosphonate 3-amino-1-hydroxypropane-1,1-diphosphonic acid in mammals. *Arzneimittelforschung* 1987; 37 (II) (9): 1037-1042
40. YATES AJP, MURRAY RML, JERUMS GJ, and MARTIN TJ. A comparison of single and multiple intravenous infusions of 3-amino-1-hydroxypropylidene-1,1-bisphosphonate (APD) in the treatment of hypercalcemia of malignancy. *Aust N Z J Med* 1987; 17: 387-391
41. VALENTIN-OPRAN A, CHARHON SA, MEUNIER PJ, EDOUARD CM, ARLOT ME. Quantitative histology of myeloma-induced bone changes. *Br J Haematol* 1982; 52:601-10

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **AREDIA^{MD}**

(pamidronate disodique pour injection)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation d'AREDIA^{MD} 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 d'AREDIA^{MD}. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire ce feuillet attentivement avant d'entreprendre un traitement par AREDIA^{MD} (pamidronate disodique) et conservez-le, car vous pourriez avoir besoin de le consulter à nouveau. Ce médicament vous a été prescrit dans le seul but de traiter votre problème de santé actuel. Ne le donnez à personne d'autre et ne l'utilisez pas à d'autres fins.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

AREDIA^{MD} sert à traiter :

- l'excès de calcium dans le sang causé par le cancer (hypercalcémie d'origine tumorale);
- les tumeurs osseuses résultant de la propagation d'un cancer provenant d'un autre organe, et le myélome multiple;
- la maladie osseuse de Paget, quand celle-ci est symptomatique.

Les effets de ce médicament :

AREDIA^{MD} est un bisphosphonate qui se fixe solidement à l'os et ralentit la vitesse de son renouvellement, contribuant ainsi à réduire la quantité de calcium dans le sang et la perte osseuse.

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

Vous ne devez pas recevoir AREDIA^{MD} si vous :

- êtes allergique à ce produit ou à d'autres bisphosphonates;
- êtes enceinte;
- allaitez.

Si vous êtes dans l'une ou l'autre de ces situations, **dites-le à votre médecin avant de recevoir AREDIA^{MD}**.

Si vous pensez être allergique, demandez conseil à votre médecin.

L'ingrédient médicamenteux :

Pamidronate disodique.

Les ingrédients non médicamenteux importants :

Mannitol et acide phosphorique.

La présentation :

AREDIA^{MD} se présente en flacon, sous forme de poudre. Un flacon contient 30 ou 90 mg de pamidronate disodique. AREDIA^{MD} est d'abord dilué, puis administré en perfusion dans une veine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en gardes et précautions importantes

Les effets secondaires possibles de l'emploi d'AREDIA^{MD} comprennent :

- Ostéonécrose de la mâchoire (une maladie grave de l'os qui affecte la mâchoire)
- Détérioration de la fonction rénale. AREDIA^{MD} ne doit pas être administré aux patients dont la fonction rénale est gravement réduite.
- La dose unique d'AREDIA^{MD} ne doit pas excéder 90 mg, et elle doit être administrée à la vitesse de perfusion recommandée.

Avant d'entreprendre un traitement par AREDIA^{MD}

Assurez-vous d'avoir discuté du traitement par AREDIA^{MD} avec votre médecin. Vous ne pourrez recevoir un traitement par AREDIA^{MD} qu'après avoir subi un examen médical complet. Avant d'amorcer un traitement par AREDIA^{MD}, votre médecin peut également vous demander de passer un examen dentaire et de vous soumettre aux traitements préventifs nécessaires, étant donné que certains patients ayant subi des interventions dentaires telles que l'extraction d'une dent ont ressenti des effets indésirables au cours du traitement par AREDIA^{MD}. Ceci touche aussi les patients atteints d'infections dentaires ou atteints d'une maladie parodontale (maladie affectant les tissus environnants d'une dent) parce que ces affections peuvent augmenter les risques de problèmes à l'os de la mâchoire après une intervention dentaire telle que l'extraction d'une dent, durant le traitement par AREDIA^{MD} (voir **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**).

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'entreprendre un traitement par AREDIA^{MD} si vous :

- souffrez d'une maladie du cœur, du foie ou des reins;
- présentez une carence en calcium ou en vitamine D (en raison d'un régime ou de troubles digestifs);
- souffrez de problèmes dentaires ou planifiez toutes autres interventions dentaires;
- ressentez de la douleur, de l'enflure ou un engourdissement à la mâchoire, ou encore une lourdeur à la mâchoire, ou si vous avez une dent qui bouge;
- avez un problème aux yeux.

Pendant le traitement par AREDIA^{MD} :

Assurez-vous de boire suffisamment de liquide avant la perfusion de façon à prévenir la déshydratation, selon les instructions de votre médecin.

Il est possible que vous ayez à prendre des suppléments de calcium et de vitamine D pendant votre traitement, pour prévenir la baisse du taux de calcium.

Il est important que votre médecin surveille l'évolution du traitement à intervalles réguliers. Comme les bisphosphonates (la classe de médicaments à laquelle appartient AREDIA^{MD}) peuvent endommager les reins (de très rares cas de détérioration de la fonction rénale, incluant l'insuffisance rénale et la mort, ont été rapportés lors de l'emploi d'ARELIA^{MD}), votre médecin voudra peut-être faire des prises de sang, surtout après le début du traitement par AREDIA^{MD} et avant chaque dose additionnelle.

Votre médecin voudra peut-être aussi faire d'autres prises de sang si vos taux de globules blancs, de globules rouges et/ou de plaquettes sont bas.

Durant le traitement par AREDIA^{MD}, vous devez éviter dans la mesure du possible de subir une extraction dentaire ou autres interventions dentaires (excluant le nettoyage de dents de routine). Durant le traitement par AREDIA^{MD}, consultez votre médecin si vous devez subir une intervention dentaire (excluant le nettoyage de dents de routine). Il est important de maintenir une bonne hygiène dentaire, comme il est recommandé de subir un examen dentaire à intervalles réguliers.

Femmes enceintes ou qui allaitent

Vous devez signaler à votre médecin si vous :

- êtes enceinte ou si vous pensez le devenir avant de recevoir AREDIA^{MD}. AREDIA^{MD} ne doit pas être administré durant la grossesse.
- allaitez ou si vous songez à le faire. Les mères qui reçoivent AREDIA^{MD} ne doivent pas allaiter leur bébé.

Femmes aptes à avoir des enfants

Vous devez utiliser une méthode contraceptive très efficace durant le traitement.

Usage chez les enfants, les adolescents et les personnes âgées

Tant que nous n'aurons pas acquis plus de connaissances à ce sujet, il est recommandé de réserver l'administration d'ARELIA^{MD} aux adultes.

Les personnes âgées de 65 ans ou plus peuvent recevoir AREDIA^{MD} sans danger pour autant qu'elles n'aient pas de problème cardiaque, hépatique ou rénal grave. Consultez votre médecin si vous avez des questions à ce sujet.

Conduite automobile ou manœuvre de machines

ARELIA^{MD} peut entraîner de la somnolence ou des étourdissements chez certains patients, surtout immédiatement après la perfusion. Si c'est votre cas, abstenez-vous de conduire un

véhicule automobile, de manœuvrer des machines ou d'entreprendre des activités qui requièrent de la vigilance.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avant de commencer un traitement par AREDIA^{MD}, signalez à votre médecin quels autres médicaments vous prenez ou avez l'intention de prendre. Il est très important que votre médecin sache si vous prenez d'autres bisphosphonates, de la calcitonine, de la thalidomide ou des suppléments vitaminés.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

ARELIA^{MD} ne peut être administré qu'en perfusion lente dans une veine. La dose appropriée sera déterminée par votre médecin.

Posologie habituelle :

Hypercalcémie d'origine tumorale : 30 à 90 mg

Tumeurs aux os ou myélome multiple : 90 mg, toutes les 3 ou 4 semaines

Maladie osseuse de Paget : 30 à 60 mg en 1 perfusion

Une perfusion peut durer une heure ou plus, selon la dose administrée et l'état de vos reins. Vous pourriez également recevoir une solution saline pour vous réhydrater.

Surdose :

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme n'importe quel autre médicament, AREDIA^{MD} peut causer des effets secondaires chez les patients qui l'utilisent.

Effets secondaires très courants

Ces effets secondaires peuvent toucher plus de 1 patient sur 10.

- fièvre et symptômes qui font penser à la grippe, accompagnés de frissons et, parfois, de fatigue et de malaise général (ces effets sont passagers);
- faible taux de calcium et de phosphate dans le sang;
- fatigue et manque d'énergie.

Si l'un de ces effets vous atteint gravement, **dites-le à votre médecin.**

Effets secondaires courants

Ces effets secondaires peuvent toucher entre 1 et 10 patients sur 100.

- Faible taux de globules rouges dans le sang

- Faible taux de globules blancs dans le sang
- Faible taux sanguin de plaquettes (cellules dans le sang qui contribuent à arrêter les saignements)
- Maux de tête
- Troubles du sommeil
- Irritation des yeux
- Hypertension artérielle (haute pression)
- Anomalies du rythme cardiaque (fibrillation auriculaire)
- Vomissements
- Perte d'appétit
- Douleur abdominale
- Diarrhée
- Constipation
- Douleur à l'estomac
- Mal (nausées)
- Éruptions cutanées
- Douleur généralisée
- Faible taux de potassium et de magnésium dans le sang
- Douleur passagère dans les muscles et les articulations

Si l'un de ces effets vous atteint gravement, **dites-le à votre médecin.**

Effets secondaires peu courants

Ces effets secondaires peuvent toucher entre 1 et 10 patients sur 1000.

- Agitation
- Crampes musculaires
- Hypotension (basse pression)
- Démangeaisons
- Anomalie des résultats des épreuves hépatiques
- Problèmes touchant l'os de la mâchoire (ostéonécrose de la mâchoire)

Si l'un de ces effets vous atteint gravement, **dites-le à votre médecin.**

Les effets secondaires suivants ont été rapportés par certains patients prenant AREDIA^{MD} :

- Rougeur et/ou enflure douloureuse des yeux, douleur du globe oculaire, photophobie (hypersensibilité à la lumière), larmoiement excessif ou réduction de la vision. Vous devez rapporter ces symptômes à votre médecin, car ils peuvent être le signe de complications plus graves.
- Problèmes touchant la mâchoire (ostéonécrose de la mâchoire). L'hygiène dentaire est un élément important de vos soins généraux et peut diminuer de manière importante le risque d'apparition de ce type de problème. Les prothèses dentaires amovibles doivent être fixées de manière appropriée et doivent être retirées le soir. Vous devez consulter votre médecin si vous souffrez de douleur à la bouche, aux dents ou à la mâchoire, ou si vos gencives ou votre bouche tardent à guérir. Toute plaie consécutive à l'extraction d'une dent tardant à guérir ou toute infection dentaire chronique doit être signalée au médecin et faire l'objet d'une évaluation. Si vous remarquez un autre effet quelconque, signalez-le immédiatement à votre médecin. De

plus, durant le traitement par AREDIA^{MD}, vous devez éviter dans la mesure du possible de subir une extraction dentaire ou autres interventions dentaires (excluant le nettoyage de dents de routine). Durant le traitement par AREDIA^{MD}, veuillez consulter votre médecin si vous devez subir une intervention dentaire (excluant le nettoyage de dents de routine).

Certains effets secondaires peuvent se révéler graves et nécessiter la consultation immédiate d'un médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent <ul style="list-style-type: none"> • Faible taux de plaquettes dans le sang qui, dans les cas graves, peut causer des saignements ou des ecchymoses (bleus) spontanés • Faible taux de globules blancs qui, dans les cas graves, peut causer de la fièvre, des ulcères buccaux ou des infections de la gorge, des oreilles, de la peau ou des poumons (pneumonie) • Picotement, engourdissement ainsi que spasmes et contractions musculaires, symptômes d'un faible taux de calcium • Anomalies du rythme cardiaque (fibrillation auriculaire) 			 √ √ √ √

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<p>Peu fréquent</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grave réaction allergique à l'origine de difficultés respiratoires, de l'enflure des lèvres et de la langue ou d'une chute brutale de la pression sanguine • Ostéonécrose de la mâchoire (engourdissement ou sensation de lourdeur de la mâchoire; mauvaise cicatrisation des gencives, surtout après une intervention dentaire; dent qui bouge; os à découvert dans la bouche; douleur à la bouche, aux dents ou à la mâchoire; enflure ou infection des gencives; mauvaise haleine) • Convulsions • Insuffisance rénale (changement de couleur des urines ou absence de production d'urine, variations des résultats des épreuves de la fonction rénale, lombalgie, nausées, perte d'appétit) • Lésion aux reins, y compris aggravation d'une maladie rénale préexistante 			<p>√</p> <p>√</p> <p>√</p> <p>√</p> <p>√</p>
<p>Rare</p> <ul style="list-style-type: none"> • Présence de protéines dans l'urine 			√
<p>Très rare</p> <ul style="list-style-type: none"> • Choc anaphylactique • Présence de sang dans l'urine • Maladie cardiaque caractérisée par l'essoufflement et la rétention aqueuse • Réactivation de l'herpès et du zona • Confusion et hallucinations visuelles • Taux élevé de sodium et de potassium dans le sang 			<p>√</p> <p>√</p> <p>√</p> <p>√</p> <p>√</p> <p>√</p> <p>√</p>

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<p>Fréquence inconnue</p> <ul style="list-style-type: none"> • Douleur du globe oculaire et/ou enflure des yeux 			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'ARELIA^{MD}, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les flacons dans l'emballage d'origine, à l'abri de la chaleur (à moins de 30°C). **Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.**

ARELIA^{MD} ne doit plus être utilisé après la date de péremption qui figure sur l'étiquette du produit. Appelez-vous de retourner tout médicament non utilisé à votre pharmacien.

**SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES
SOUÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables que vous soupçonnez associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes:

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit 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.novartis.ca>

ou en communiquant avec le promoteur, Novartis Pharma Canada inc., au 1-800-363-8883.

Ce dépliant a été rédigé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision : 17 avril 2014

AREDIA est une marque déposée.