



Health Santé
Canada Canada

Direction générale des produits de santé et des aliments
Health Products and Food Branch

La Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) affiche sur le site Web de Santé Canada des avertissements concernant l'innocuité des produits de santé, des avis de santé publique et des communiqués de presse afin d'être utilisés par les professionnels de la santé, les consommateurs et les autres parties intéressées. Ces avis sont parfois préparés avec les Directions de la DGPSA, incluant les secteurs pré-commercialisation et post-commercialisation, ainsi qu'avec les détenteurs d'autorisation de mise en marché et autres intervenants. Bien que la DGPSA soit responsable de l'homologation des produits thérapeutiques aux fins de mise en marché, elle n'endosse ni le produit ni la compagnie. Toute question concernant l'information relative à un produit devrait faire l'objet d'une discussion avec votre professionnel de la santé.

La présente est une copie d'une lettre de **Novartis Pharma Canada inc.**
Veuillez communiquer avec la compagnie pour obtenir copie de toute référence, pièce jointe ou annexe.

**Mise à jour des renseignements approuvés par Santé Canada
concernant l'innocuité rénale de Zometa* (Acide Zolédronique)
et Aclasta* (Acide Zolédronique)**



le 9 août, 2005

Objet : Mise à jour sur l'innocuité rénale de l'acide zolédronique

- **Pour ZOMETA* (chez les patients atteints de métastases osseuses associées aux tumeurs solides et des lésions ostéolytiques associées au myélome multiple ou chez les patients atteints d'hypercalcémie d'origine tumorale)**
 - Nouveau schéma posologique réduit de Zometa* chez les patients atteints de métastases osseuses associées aux tumeurs solides et des lésions ostéolytiques associées au myélome multiple et présentant une insuffisance rénale légère ou modérée ayant, au départ, une clairance de la créatinine entre 30 et 60 mL/min.
 - Nouvelle dose réduite de Zometa* pour les patients devant recevoir des traitements supplémentaires contre l'hypercalcémie d'origine tumorale.
- **Pour ACLASTA* (chez les patients atteints de la maladie de Paget)**
 - Renseignements nouvellement approuvés sur la dysfonction rénale.

Avis aux professionnels de la santé:

Novartis, en étroite collaboration avec la Direction des produits thérapeutiques de Santé Canada, désire par la présente vous informer des changements qui ont été apportés à la monographie et aux renseignements posologiques de Zometa* (acide zolédronique 4 mg pour perfusion intraveineuse) et de la monographie nouvellement approuvée pour Aclasta* (acide zolédronique – 5 mg en dose unique pour perfusion intraveineuse).

ZOMETA* (acide zolédronique)

Zometa* (acide zolédronique pour injection) est indiqué dans le traitement des métastases osseuses associées aux tumeurs solides ainsi que dans le traitement des lésions ostéolytiques associées au myélome multiple. Zometa* est aussi indiqué dans le traitement de l'hypercalcémie d'origine tumorale après une réhydratation appropriée à l'aide d'une solution

saline. Les changements à la monographie de Zometa* ont pour but d'améliorer davantage l'innocuité rénale de Zometa* chez les patients affichant une hypercalcémie d'origine tumorale qui nécessite un traitement additionnel. La monographie de Zometa* a également été modifiée pour les patients atteints d'un cancer au stade avancé qui présentent une clairance de la créatinine entre 30 et 60 mL/min avant le début du traitement. L'administration de Zometa* est déconseillée en présence d'insuffisance rénale grave. Par ailleurs, la dose de 8 mg n'est désormais plus recommandée pour traiter de nouveau l'hypercalcémie d'origine tumorale.

- **FONCTION RÉNALE :**

D'importantes modifications influençant la prise en charge des patients traités par Zometa* ont été apportées à la monographie de ce produit :

MISES EN GARDE

Étant donné le risque de détérioration cliniquement significative de la fonction rénale, laquelle peut évoluer vers l'insuffisance rénale, Zometa* (acide zolédronique) doit être administré à une dose maximale de 4 mg, en une perfusion d'au moins 15 minutes.

Les bisphosphonates, dont Zometa*, ont été associés à des cas de dysfonction rénale. **Parmi les facteurs pouvant accroître le potentiel de détérioration de la fonction rénale, citons la déshydratation, l'insuffisance rénale pré-existante, les traitements répétés par Zometa* ou par d'autres bisphosphonates ou l'utilisation d'une durée de perfusion plus courte que celle qui est actuellement recommandée (la dose de 4 mg doit être administrée en une seule perfusion intraveineuse d'au moins 15 minutes, après avoir été diluée dans au moins 100 mL de solution). L'administration concomitante de médicaments pouvant avoir des effets néphrotoxiques (notamment l'AAS, les AINS, les diurétiques et les inhibiteurs de l'ECA, etc..) peut également accroître le potentiel de détérioration de la fonction rénale. Durant le traitement par Zometa*, il convient d'exercer une surveillance adéquate de la fonction rénale.** Des augmentations de la créatininémie peuvent survenir chez certains patients après un traitement répétitif avec Zometa* aux doses recommandées. Les patients qui présentent une détérioration manifeste de la fonction rénale doivent faire l'objet d'une évaluation appropriée, et il convient de soupeser chez eux les risques par rapport aux avantages pouvant être rattachés à la poursuite du traitement par Zometa*.

DOSAGE ET ADMINISTRATION

Hypercalcémie d'origine tumorale

La dose recommandée de Zometa* (acide zolédronique pour injection) dans l'hypercalcémie (concentration de calcium sérique ajustée en fonction de l'albumine : $\geq 3,0$ mmol/L [12 mg/dL]) se situe à 4 mg. Cette dose de 4 mg doit être administrée en une seule perfusion intraveineuse d'au moins 15 minutes suivant les modalités courantes de réhydratation.

Si l'on obtient une réponse complète ou partielle lors du traitement initial, mais que la calcémie ne revient pas à la normale ou ne demeure pas normale par la suite, on pourra traiter de nouveau le patient au moyen de Zometa* à 4 mg. Cependant, aucune étude prospective n'a permis d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un second traitement par Zometa* à 4 mg chez les patients atteints

d'hypercalcémie d'origine tumorale. Le risque de détérioration de la fonction rénale doit donc être évalué avant toute nouvelle administration du produit.

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

Le tableau ci-après fait état des doses initiales de Zometa* recommandées chez les patients dont la fonction rénale est compromise (insuffisance rénale légère ou modérée). Le calcul des doses se fonde sur des données pharmacocinétiques, dans le but de parvenir à une ASC équivalente à celle qu'on obtient chez les patients affichant une clairance de la créatinine de 75 mL/min. Cela dit, aucune étude clinique prospective n'a permis d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une posologie ainsi corrigée. La clairance de la créatinine (Cl_{Cr}) est calculée au moyen de la formule de Cockcroft-Gault* :

$${}^{\dagger}Cl_{Cr} \text{ (mL/min)} = \frac{1,2 \text{ [140- âge (années)] x [poids corporel total (kg)]}{\text{créatininémie (}\mu\text{mol/L)}}$$

{multiplier la valeur par 0,85 chez la femme}

Clairance de la créatinine au départ (mL/min)	Dose recommandée de Zometa**
> 60	4,0 mg
50 – 60	3,5 mg
40 – 49	3,3 mg
30 – 39	3,0 mg

†Doses calculées en fonction d'une ASC cible de 0,66 (mg•h/L) ($Cl_{Cr} = 75$ mL/min)

Durant le traitement, la créatininémie doit être mesurée avant chaque administration de Zometa*, et le traitement doit être suspendu en présence d'une détérioration de la fonction rénale. Lors des études cliniques, la détérioration de la fonction rénale a été définie comme suit :

- Chez les patients présentant au départ un taux normal de créatinine (< 123 $\mu\text{mol/L}$ ou < 1,4 mg/dL), une augmentation de 44 $\mu\text{mol/L}$ ou de 0,5 mg/dL
- Chez les patients présentant au départ un taux anormal de créatinine (> 123 $\mu\text{mol/L}$ ou > 1,4 mg/dL), une augmentation de 88 $\mu\text{mol/L}$ ou de 1,0 mg/dL

Durant les études cliniques, on n'a repris le traitement par Zometa* que lorsque la créatinine sérique revenait à une valeur se situant à plus ou moins 10 % de la valeur mesurée au départ. Le traitement par Zometa* doit être rétabli à la même dose que celle qui était administrée au moment où le traitement a été interrompu.

RECONSTITUTION ET DILUTION

Zometa* en poudre lyophilisée et Zometa* en concentré

Doses réduites pour les patients dont la clairance de la créatinine mesurée au départ est inférieure ou égale à 60 mL/min : retirer le volume approprié de solution reconstituée (4 mg / 5 mL) ou de Zometa* en concentré (5 mL) en suivant les directives ci-dessous :

- 4,4 mL pour une dose de 3,5 mg;
- 4,1 mL pour une dose de 3,3 mg; et
- 3,8 mL pour une dose de 3,0 mg.

La solution reconstituée ou le concentré qui a été ainsi prélevé doit être dilué à nouveau dans 100 mL de chlorure de sodium à 0,9 %, USP, ou de dextrose à 5 %, USP, stérile. Cette dose doit être administrée en une seule perfusion intraveineuse d'au moins 15 minutes.

Ces nouvelles recommandations posologiques pour les patients atteints de dysfonction rénale légère ou modérée ne figurent pas encore dans la version actuelle de la monographie de Zometa*. Cependant, Novartis a pris les mesures nécessaires pour que Santé Canada soit mis au courant de cette information et procède actuellement à la mise à jour de la monographie.

ACLASTA* (acide zolédronique)

Santé Canada a récemment approuvé Aclasta* (acide zolédronique) 5 mg/100 mL solution pour perfusion intraveineuse. Aclasta* en dose unique est indiqué pour le traitement de la maladie de Paget chez l'homme et la femme.

Il est important de noter qu'il y a de nombreuses caractéristiques distinctes entre l'utilisation de Zometa* pour la prévention de complications au niveau du squelette chez des patients atteints de cancer métastatique aux os et l'utilisation d'Aclasta* pour le traitement de la maladie de Paget. Ces caractéristiques distinctes incluent les populations de patients à traiter, les co-morbidités prévalentes chez ces populations distinctes, la dose cumulative annuelle ainsi que l'intervalle posologique.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- **FONCTION RÉNALE**

Effet de classe

Dysfonction rénale

De la *dysfonction rénale* a été observée après administration d'acide zolédronique, notamment en cas de fonction rénale déjà compromise ou chez les patients présentant un facteur de risque supplémentaire (p. ex., patients cancéreux sous chimiothérapie, médicaments néphrotoxiques concomitants, déshydratation sévère, etc.).

Remarque :

Bien que la nouvelle monographie de Zometa mentionnera que la dose de 4 mg ne doit pas être dépassée, il faut remarquer que cette recommandation ne s'applique qu'aux seuls patients atteints de cancers qui, pour toutes les raisons évoquées précédemment, sont à risque accru de détérioration de la fonction rénale par rapport aux patients n'ayant pas le cancer. Chez les patients atteints de la maladie de Paget, la dose unique de 5 mg d'Aclasta* n'a pas été associée à une détérioration significative de la fonction rénale.*

Les renseignements sur ce nouvel effet de classe sont inclus dans la monographie approuvée d'Aclasta*.

Les professionnels de la santé doivent continuer de signaler tout effet indésirable grave qu'ils soupçonnent d'être associé à l'emploi de Zometa* ou d'Aclasta* à Novartis Pharma Canada inc. ou à Santé Canada de la manière suivante :

Novartis Pharma Canada inc.

385, boul. Bouchard,
Dorval, (Québec) H9S 1A9
Tel. : 1-800 363-8883

Tout effet indésirable présumé peut aussi être déclaré au :

Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM)

Direction des produits de santé commercialisés

SANTÉ CANADA

Indice de l'adresse : 0701C

OTTAWA (Ontario) K1A 0K9

Tél. : (613) 957-0337 ou télécopieur : (613) 957-0335

Pour déclarer un effet indésirable, les consommateurs et les professionnels de la santé peuvent composer ces lignes sans frais:

Tél. : 866 234-2345 ou télécopieur : 866 678-6789

cadrmc@hc-sc.gc.ca

Pour obtenir d'autres renseignements, veuillez rejoindre la personne ressource :

Bureau du métabolisme, de l'oncologie et des sciences de la reproduction

BMORS_enquiries@hc-sc.gc.ca

Télé : (613) 941-3171

Télé : (613) 941-1365

On peut trouver [le formulaire de notification des EI](#) et [les Lignes directrices concernant des EI](#) sur le site Web de Santé Canada ou dans le *Compendium des produits et des spécialités pharmaceutiques*.

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/report-declaration/form/ar-ei_form_f.html

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/report-declaration/guide/ar-ei_guide-ldir_f.html

Votre engagement professionnel, en signalant les événements promptly et en favorisant une connaissance des médicaments, joue un rôle important dans la protection du bien-être de vos patients.

Si vous avez des questions sur l'utilisation d'Aclasta** (acide zolédronique – 5 mg) ou sur Zometa** (acide zolédronique – 4 mg), veuillez communiquer avec Novartis Pharma Canada inc. en composant le 1 800 363-8883 entre 8h30 et 16h30 (heure normale de l'est) du lundi au vendredi.

Veuillez agréer nos salutations distinguées.
Novartis Pharma Canada inc.

originale signée par

Pier-Giorgio Fontana, Ph.D.
Vice-président, Affaires réglementaires

Jean-Marie Leclerc, M.D. FRCP (c)
Chef, affaires scientifiques et
Vice-président principal, Affaires cliniques et
réglementaires

^{Pr}Zometa* est une marque déposée et ^{Pr}Aclasta* est une marque de commerce.