

## **■ Pamidronate** disodique pour injection **Régulateur du métabolisme osseux**

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ Concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Intraveineuse (perfusion lente seulement)	Solution pour injection 3 mg/mL Solution pour injection 6 mg/mL Solution pour injection 9 mg/mL	Mannitol, USP Acide phosphorique, NF Hydroxyde de sodium, NF Eau pour injection, USP

### 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 le Pamidronate disodique pour injection, 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

Le Pamidronate disodique pour injection est contre-indiqué :

- ◆ chez les patients ayant une hypersensibilité connue ou soupçonnée au pamidronate disodique pour injection, à l'un de ses composants (voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**) ou à d'autres bisphosphonates;
- ◆ chez les femmes enceintes;
- ◆ chez les femmes qui allaitent.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### Généralités

**LE PAMIDRONATE DISODIQUE POUR INJECTION 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 THROMBOPHLEBITE. LE PAMIDRONATE DISODIQUE POUR INJECTION DOIT TOUJOURS ÊTRE DILUÉ AVANT D'ÊTRE ADMINISTRÉ EN PERFUSION INTRAVEINEUSE LENTE (VOIR POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). QUEL QUE SOIT LE VOLUME DE LA SOLUTION DANS LAQUELLE LE PAMIDRONATE DISODIQUE POUR INJECTION EST DILUÉ, L'ADMINISTRATION EN PERFUSION INTRAVEINEUSE LENTE EST ABSOLUMENT NÉCESSAIRE POUR DES RAISONS D'INNOCUITÉ.**

Le pamidronate disodique ne doit pas être administré en association à d'autres bisphosphonates dans le traitement de l'hypercalcémie parce que les effets d'une telle association sont inconnus.

Le pamidronate disodique ne doit pas être mélangé à d'autres solutés intraveineux contenant du calcium.

On doit s'assurer, avant et pendant l'administration du pamidronate disodique pour injection, que les patients soient suffisamment hydratés, plus 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.

#### Appareil 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). La présence de fièvre (symptômes pseudo-grippaux) peut également contribuer à une telle détérioration.

Fibrillation auriculaire : Lorsqu'on a comparé les effets de l'acide zolédronique (4 mg) à ceux du pamidronate (90 mg) dans le cadre d'un essai clinique, le nombre d'épisodes

de fibrillation auriculaire constituant un événement indésirable s'est révélé plus élevé dans le groupe pamidronate (12/556; 2,2 %) que dans le groupe acide zolédronique (3/563; 0,5 %). Dans un essai clinique antérieur qui visait à évaluer des patientes souffrant d'ostéoporose post-ménopausique, on a observé que les patientes traitées par acide zolédronique (5 mg) accusaient un taux accru de fibrillation auriculaire, un effet indésirable grave, comparativement aux patientes sous placebo (1,3 % vs 0,6 %). Le mécanisme de cette augmentation de l'incidence de fibrillation auriculaire dans des études isolées ayant porté sur certains bisphosphonates, y compris le pamidronate disodique, n'a pas encore été élucidé.

#### Amoindrissement des facultés

Le pamidronate disodique pour injection peut, dans de rares cas, provoquer de la somnolence ou des étourdissements, ou les deux. Dans ces cas, le patient doit s'abstenir de conduire un véhicule automobile, de manœuvrer des machines ou d'entreprendre des activités qui pourraient présenter un danger en raison d'un état amoindri de vigilance.

#### Système endocrinien et métabolisme

##### Maladie osseuse de Paget :

Une hypocalcémie préexistante doit être traitée par un apport adéquat de calcium et de vitamine D avant d'instituer un traitement par pamidronate disodique pour injection. Les autres troubles du métabolisme minéral (p. ex., parathyroïdectomie résultant en une hypoparathyroïdie partielle ou complète) doivent également être efficacement traités. Il est recommandé de mesurer la calcémie des patients atteints de la maladie de Paget avant et pendant leur traitement par pamidronate disodique pour injection (p. ex., lors de leur examen annuel). Tous les patients doivent être informés de l'importance des suppléments de calcium et de vitamine D pour maintenir un taux normal de calcémie sérique et des symptômes de l'hypocalcémie.

##### Métastases osseuses lytiques ou myélome multiple :

En l'absence de l'hypercalcémie, les patients exposés à un risque de carence en calcium ou en vitamine D devraient recevoir par voie orale un supplément de calcium et de vitamine D afin de réduire au minimum le risque d'hypocalcémie. Dans l'éventualité qu'une hypercalcémie se manifeste, il faut interrompre immédiatement la prise de suppléments de calcium et de vitamine D.

##### Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

On ne dispose pas de données cliniques chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

##### Douleurs musculosquelettiques

L'expérience acquise depuis la commercialisation des bisphosphonates a révélé des cas de douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires graves et pouvant être parfois invalidantes chez des patients prenant ces médicaments. Cependant, les cas rapportés se sont produits rarement.

Le pamidronate disodique pour injection fait partie de la classe de ces agents.

Le temps d'apparition de ces symptômes varie de un jour à plusieurs mois suivant l'administration du médicament. La plupart des patients ont bénéficié d'un soulagement des symptômes à l'arrêt du traitement. Un sous-ensemble de patients a eu une réapparition des symptômes lors d'une seconde prise du même médicament ou d'un autre bisphosphonate.

##### Ostéonécrose de la mâchoire (ONM) :

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) ont été signalés chez des patients cancéreux qui recevaient des bisphosphonates, dont le pamidronate disodique pour injection. 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'ONM. Les rapports de pharmacovigilance laissent croire que la fréquence de l'ONM 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'ONM 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'ONM. Bon nombre de patients présentaient des signes d'infection locale, y compris une ostéomyélite.

L'ONM se manifeste notamment par une sensibilité moindre (hyperesthésie ou engourdissement), 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 cancéreux 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 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 ONM 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'aucune donnée suggérant que l'interruption du traitement par les bisphosphonates diminue le risque d'ONM. 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.

### Fonction rénale

Les bisphosphonates, y compris le pamidronate disodique, ont été associés à une toxicité rénale qui s'est manifestée par une détérioration de la fonction rénale et, potentiellement, une insuffisance rénale. Une détérioration de la fonction rénale ayant évolué vers une insuffisance rénale (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 de pamidronate disodique pour injection. Une détérioration de la fonction rénale (incluant une insuffisance rénale) a également été rapportée à la suite d'un traitement par pamidronate disodique pour injection 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 de pamidronate disodique pour injection ne doit pas dépasser 90 mg, et la durée de perfusion recommandée doit être respectée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Le Pamidronate disodique pour injection est principalement excrété par le rein sous forme inchangée (voir **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.

Comme pour tous les autres bisphosphonates i.v., la surveillance rénale est recommandée en mesurant, par exemple, la créatinine sérique avant l'administration de chaque dose de pamidronate disodique pour injection. On dispose de données limitées sur les effets du pamidronate disodique pour injection 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). Selon le jugement clinique, si l'on pense toutefois que les avantages du traitement l'emportent sur les risques qu'il entraîne, on recommande d'administrer le pamidronate disodique pour injection avec prudence et de surveiller de près la fonction rénale de ces patients. Les patients recevant le pamidronate disodique pour le traitement de métastases osseuses ou du myélome multiple devraient interrompre le traitement par le pamidronate disodique en cas de détérioration de la fonction rénale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### Populations particulières

#### Grossesse :

Il a été démontré que le pamidronate disodique pour injection 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.

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez des femmes enceintes et aucune donnée clinique ne vient étayer l'usage du pamidronate disodique pour injection chez de telles patientes. Par conséquent, le pamidronate disodique pour injection ne doit pas être administré durant la grossesse (voir **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'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.

#### Allaitement :

Il n'existe pas de données cliniques sur l'administration du pamidronate disodique pour injection chez les femmes qui allaitent. Une étude chez des rates lactantes a démontré que le pamidronate disodique passait dans leur lait. Les femmes traitées par le Pamidronate disodique pour injection ne doivent donc pas allaiter.

#### Pédiatrie :

L'innocuité et l'efficacité du pamidronate disodique pour injection chez les enfants n'ont pas été établies. Jusqu'à ce que l'on ait acquis une plus grande expérience, il est recommandé de limiter l'administration du Pamidronate disodique pour injection aux adultes.

### Surveillance biochimique et épreuves de laboratoire

On doit effectuer régulièrement les épreuves habituelles (taux sériques de créatinine) et surveiller les paramètres cliniques de la fonction rénale. Les patients qui reçoivent des perfusions fréquentes de pamidronate disodique sur des périodes prolongées, ceux atteints d'une néphropathie préexistante ou qui présentent une prédisposition à l'insuffisance rénale (p. ex., patients souffrant d'un myélome multiple ou d'une hypercalcémie d'origine tumorale, ou de ces deux maladies) doivent subir régulièrement les épreuves de laboratoire habituelles et des évaluations régulières des paramètres cliniques de la fonction rénale avant l'administration de chaque dose de pamidronate disodique. 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 le pamidronate disodique, il faut mettre fin à la perfusion (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale**).

Le pamidronate disodique étant excrété sous forme non métabolisée principalement par le rein, le risque de réactions rénales indésirables pourrait donc augmenter chez les insuffisants rénaux.

Une fois le traitement par pamidronate disodique pour injection amorcé, il faut surveiller les taux sériques d'électrolytes, de calcium et de phosphate. Les patients qui présentent une anémie, une leucopénie ou une thrombocytopénie doivent faire l'objet d'une évaluation régulière des paramètres hématologiques. 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 patients qui ont subi une intervention chirurgicale à la thyroïde peuvent être particulièrement susceptibles de présenter une 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 le pamidronate disodique. 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 au médicament

Les effets indésirables imputables au traitement par le pamidronate disodique sont généralement bénins et transitoires. Les effets les plus courants sont des symptômes pseudo-grippaux 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 pseudo-grippaux aigus ne surviennent généralement qu'à la première perfusion de pamidronate disodique. Les tableaux ci-après présentent l'incidence des effets indésirables les plus courants dans l'ensemble et pour chacune des indications.

#### Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

##### Réactions sur l'ensemble de l'organisme :

##### Modifications biochimiques :

Très fréquentes : hypocalcémie, hypophosphatémie

Fréquentes : hypokaliémie, hypomagnésémie, augmentation de la créatinine sérique

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

Très rares : hyperkaliémie, hypernatrémie

##### Réactions hématologiques :

Fréquentes : anémie, thrombocytopénie, lymphocytopénie

Très rares : leucopénie

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

##### Ensemble de l'organisme :

Très fréquentes : fièvre et symptômes pseudo-grippaux parfois accompagnés de malaise, de frissons, de fatigue et de bouffées vasomotrices

##### Réactions cardio-vasculaires :

Fibrillation auriculaire : Lorsqu'on a comparé les effets de l'acide zolédronique (4 mg) à ceux du pamidronate (90 mg) dans le cadre d'un essai clinique, le nombre d'épisodes de fibrillation auriculaire constituant un événement indésirable s'est révélé plus élevé dans le groupe pamidronate (12/556; 2,2 %) que dans le groupe acide zolédronique (3/563; 0,5 %). Dans un essai clinique antérieur qui visait à évaluer des patientes souffrant d'ostéoporose post-ménopausique, on a observé que les patientes traitées par acide zolédronique (5 mg) accusaient un taux accru de fibrillation auriculaire, un effet indésirable grave, comparativement aux patientes sous placebo (1,3 % vs 0,6 %). Le mécanisme de cette augmentation de l'incidence de fibrillation auriculaire dans des études isolées ayant porté sur certains bisphosphonates, y compris le pamidronate disodique, n'a pas encore été élucidé.

Fréquentes : hypertension

Peu fréquentes : hypotension

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

#### Système nerveux central :

Fréquentes : hypocalcémie symptomatique (paresthésie, tétanie), céphalées, insomnie, somnolence

Peu fréquentes : convulsions, agitation, étourdissements, léthargie

Très rares : confusion, hallucinations visuelles

#### Réactions gastro-intestinales :

Fréquentes : nausées, vomissements, anorexie, douleur abdominale, diarrhée, constipation, gastrite

Peu fréquentes : dyspepsie

#### Système immunitaire :

Peu fréquentes : réactions allergiques graves, y compris des réactions anaphylactoïdes, bronchospasme, dyspnée, œdème (angioneurotique) de Quincke

Très rares : choc anaphylactique

#### Infection :

Très rares : réactivation de l'herpès et du zona

#### Réactions locales :

Fréquentes : réaction au point de perfusion (douleur, rougeur, œdème, induration, phlébite, thrombophlébite)

#### Appareil musculo-squelettique :

Fréquentes : douleur osseuse passagère, arthralgie, myalgie, douleur généralisée

Peu fréquentes : ostéonécrose de la mâchoire (ONM), crampes musculaires

#### Réactions rénales :

Peu fréquentes : insuffisance rénale aiguë

Rares : glomérulosclérose segmentaire focale incluant la variante avec collapsus, syndrome néphrotique

Très rares : hématurie, détérioration d'une néphropathie préexistante

#### Réactions respiratoires :

Rares : détresse respiratoire aiguë de l'adulte, pneumonie interstitielle

#### Réactions cutanées :

Fréquentes : éruptions cutanées

Peu fréquentes : prurit

#### Sens particuliers :

Fréquentes : conjonctivite

Peu fréquentes : uvéite (iritis, iridocyclite)

Très rares : sclérite, épisclérite, xanthopsie

*Un grand nombre de ces réactions indésirables ont été liées à la maladie sous-jacente.*

#### Hypercalcémie d'origine tumorale et maladie osseuse de Paget

Réactions indésirables que l'on considère liées au pamidronate disodique et qui se sont manifestées chez  $\geq 1$  % des patients, pour chacune des indications citées :

Réactions indésirables	Hypercalcémie d'origine tumorale n = 910	Maladie osseuse de Paget n = 395
Nbre de patients	n = 910	n = 395
	(%)	(%)
Fièvre	6,9	8,9
Céphalées	0,0	4,8
Hypocalcémie	3,2	0,8
Symptômes pseudo-grippaux	0,0	11,9
Réactions 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, y compris le pamidronate disodique, ont été associés à une toxicité rénale qui s'est manifestée par une détérioration de la fonction rénale et, potentiellement, une insuffisance rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Chez de nombreux patients atteints d'hypercalcémie d'origine tumorale, la fonction rénale est déjà compromise avant que ne soit entrepris le traitement antihypercalcémique (voir **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

le pamidronate disodique, on a signalé 7 cas de détérioration de la fonction rénale (élévation  $> 20$  % 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 tous les autres bisphosphonates i.v., la surveillance rénale est recommandée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance biochimique et épreuves de laboratoire**).

#### Métastases osseuses et myélome multiple

Les réactions indésirables les plus fréquemment signalées, peu importe leur lien de cause à effet avec le traitement, apparaissent dans le tableau ci-après.

Des cas de détérioration de la fonction rénale (y compris d'insuffisance rénale) ont été associés aux bisphosphonates, dont le pamidronate disodique. Une surveillance rénale est recommandée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance biologique et épreuves de laboratoire**).

Réactions indésirables fréquemment signalées dans le cadre de trois études cliniques comparatives (peu importe le lien de cause à effet)		
Patients présentant des métastases osseuses et un myélome multiple		
Réactions indésirables	Pamidronate disodique 90 mg n = 572	Placebo n = 573
<b>Réactions générales</b>		
Asthénie	16,4	15,4
Fatigue	30,4	35,5
Fièvre	35,5	30,5
Métastases	14,0	13,6
<b>Appareil digestif</b>		
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
<b>Systèmes hémiq et lymphatique</b>		
Anémie	35,1	32,6
Granulocytopenie	16,8	17,3
Thrombocytopenie	11,0	13,1
<b>Appareil musculo-squelettique</b>		
Myalgie	22,6	16,9
Douleur osseuse	59,4	69,1
<b>SNC</b>		
Céphalées	24,0	19,7
Insomnie	18,2	17,3
<b>Appareil respiratoire</b>		
Toux	21,2	18,8
Dyspnée	23,3	18,7
Infections des voies respiratoires supérieures	19,8	20,9
<b>Appareil génito-urinaire</b>		
Infection urinaire	14,5	10,8

#### Réactions indésirables post-commercialisation

Les cas d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) 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. 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.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation du produit : **Effets généraux** : réactivation de l'herpès et du zona, symptômes pseudo-grippaux. **Effets sur le SNC** : confusion et hallucinations visuelles, parfois accompagnées d'un déséquilibre électrolytique. **Effets sur la peau** : éruptions cutanées, prurit. **Effets sur les organes des sens** : conjonctivite. **Effets sur les reins** : glomérulosclérose segmentaire et focale, incluant la variante collapsante, syndrome néphrotique. **Anomalies des résultats des épreuves de laboratoire** : hyperkaliémie, hypernatrémie, hématurie. De rares cas de manifestations allergiques ont été signalés, incluant l'hypotension, la dyspnée, l'œdème de Quincke et, plus rarement encore, le choc anaphylactique.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicament-médicament

Le pamidronate disodique pour injection n'a fait l'objet d'aucune étude sur les interactions médicamenteuses chez l'humain.

La prudence est de rigueur lorsqu'on administre le pamidronate disodique conjointement avec d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques.

Chez les patients porteurs d'un myélome multiple, le risque de dysfonctionnement rénal peut être augmenté lorsque le pamidronate disodique est utilisé en association avec la thalidomide.

Le Pamidronate disodique pour injection ne doit pas être administré conjointement avec d'autres bisphosphonates.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

*Le schéma posologique recommandé est différent, qu'il s'agisse 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 de l'hypercalcémie d'origine tumorale.*

**Le Pamidronate disodique pour injection ne doit jamais être administré par injection en bolus (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).** Le Pamidronate disodique pour injection 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). Le Pamidronate disodique pour injection doit être administré 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 de Pamidronate disodique pour injection 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.-à-d., une vitesse de perfusion de 22,5 mg/h).**

### Dilution du Pamidronate disodique pour injection pour la perfusion i.v.

Avant son administration par perfusion intraveineuse, le Pamidronate disodique pour injection doit être dilué dans du chlorure de sodium injectable à 0,9 % ou du dextrose injectable à 5 % p/v. En raison du risque de contamination microbienne durant la préparation, la solution diluée et conservée à la température ambiante (entre 15 et 30 °C) doit être administrée dans les 24 heures suivant sa reconstitution. Jeter toute portion non utilisée.

Pour tous les produits pour usage parentéral, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent, il faut examiner la solution pour injection avant de l'administrer afin d'en vérifier la limpidité et d'y déceler la présence de particules, précipités, coloration anormale ou fuite. Les solutions troubles, les solutions qui présentent des particules, des précipités ou une coloration anormale, ainsi que les solutions qui fuient ne doivent pas être utilisées. Jeter toute portion inutilisée.

### Incompatibilités

Le Pamidronate disodique pour injection ne doit pas être mélangé à des solutions pour perfusion contenant du calcium, comme la solution de Ringer.

### Insuffisance rénale

Le Pamidronate disodique pour injection ne devrait pas être administré chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), sauf dans les cas d'hyperglycémie d'origine tumorale potentiellement fatale lorsque les bienfaits l'emportent sur les risques éventuels.

Comme pour tous les autres bisphosphonates i.v., la surveillance rénale est recommandée en mesurant, par exemple, la créatinine sérique avant l'administration de chaque dose de Pamidronate disodique pour injection. Chez les patients sous traitement par Pamidronate disodique pour injection à cause de métastases osseuses ou du myélome multiple, il faut suspendre le traitement jusqu'à ce que la fonction rénale revienne dans les 10 % des valeurs de départ. Cette recommandation est fondée sur une étude clinique où la détérioration de la fonction rénale a été définie comme suit :

Chez les patients présentant au départ un taux normal de créatinine, augmenter de 0,5 mg/dL.

Chez les patients présentant au départ un taux anormal de créatinine, augmenter de 1,0 mg/dL.

Selon une étude pharmacocinétique réalisée chez des cancéreux présentant soit une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale, il n'est pas nécessaire de procéder à des ajustements posologiques dans les cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 61 à 90 mL/min) à modérée (clairance de la créatinine de 30 à 60 mL/min). Chez de tels patients, la vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 90 mg/4 h (environ 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 **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états**

**pathologiques, Insuffisance hépatique).** Le Pamidronate disodique pour injection n'a fait l'objet d'aucune étude dans l'insuffisance hépatique grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### Posologie recommandée et ajustement posologique

#### Schéma posologique dans l'hypercalcémie d'origine tumorale :

Les patients doivent être suffisamment hydratés avant et pendant le traitement par Pamidronate disodique pour injection.

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 Pamidronate disodique pour injection. 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.

La dose totale de Pamidronate disodique pour injection 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 perfusions multiples étalées sur 2 à 4 jours consécutifs. La **dose maximale** d'un traitement par le Pamidronate disodique pour injection 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 tableau suivant présente le schéma posologique du Pamidronate disodique pour injection, lequel est dérivé de données cliniques qui se fondent sur des valeurs de calcium non corrigées (données cliniques). L'éventail des doses de Pamidronate disodique pour injection 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 deux fioles de 30 mg chacune.

Les taux sériques de calcium commencent 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 le Pamidronate disodique pour injection selon le schéma posologique recommandé. Les données cliniques limitées acquises jusqu'ici portent à croire que l'effet thérapeutique de l'administration répétée de Pamidronate disodique pour injection 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 de Pamidronate disodique pour injection dans le traitement des métastases osseuses principalement lytiques et du myélome multiple est de 90 mg administrés 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 le Pamidronate disodique pour injection 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 de Pamidronate disodique pour injection recommandée pour un cycle de traitement 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), étant donné que les symptômes pseudo-grippaux ne surviennent habituellement qu'à la première perfusion. Chaque dose de 30 ou 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 le tableau ci-dessous).

Maladie osseuse de Paget			
Dose totale recommandée/cycle de traitement : 180 à 210 mg			
Schéma posologique	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/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 <sup>re</sup> sem.) = 30 mg; doses suivantes (3 <sup>e</sup> , 5 <sup>e</sup> et 7 <sup>e</sup> 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 deux fioles de 30 mg chacune.			

#### 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 contre-carée par une perfusion de gluconate de calcium. On ne s'attend pas à ce que le traitement par le Pamidronate disodique pour injection entraîne une hypocalcémie aiguë, étant donné que les taux plasmatiques de calcium diminuent progressivement en quelques jours après le traitement.

Pour le traitement d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le Centre antipoison de votre région.

#### MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

##### Mode d'action

Le pamidronate disodique appartient à la classe des bisphosphonates (anciennement appelés diphosphonates), médicaments qui inhibent la résorption osseuse. L'activité thérapeutique du pamidronate disodique est attribuable à son action antiostéoclastique 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 le pamidronate disodique 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 la résorption osseuse 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, le pamidronate disodique 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.

Le pamidronate disodique soulage les symptômes liés à l'hypercalcémie comme l'anorexie, les nausées, les vomissements et la diminution de l'état de conscience.

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 la diminution de l'état de conscience, 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 le Pamidronate disodique pour injection, la réhydratation appropriée des patients s'impose, à l'aide d'une solution saline isotonique (à 0,9 %) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Chez les patients suffisamment hydratés, la normalisation de la calcémie par le pamidronate disodique 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 le pamidronate disodique 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. 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 de pamidronate disodique : chez les patients recevant une seule perfusion i.v. de 30, de 45, de 60 et de 90 mg de pamidronate disodique, le taux de récurrence était inférieur dans le groupe qui recevait 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 le pamidronate disodique 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 le pamidronate disodique, sauf dans les cas où le cancer a beaucoup évolué. Il semble donc que les doses de pamidronate disodique établies pour le traitement initial de l'hypercalcémie soient également efficaces pour traiter l'hypercalcémie récidivante (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Quand le cancer est à un stade avancé, le traitement répété par le pamidronate disodique 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 de Pamidronate disodique pour injection ou, en fin de compte, envisager l'administration d'un traitement concomitant (voir **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 que le pamidronate disodique empêchait ou retardait les événements touchant le squelette (c.-à-d., l'hypercalcémie, les fractures pathologiques, la radiothérapie osseuse, la chirurgie orthopédique et la compression médullaire) et soulageait la douleur osseuse. Administré en association à un traitement anticancéreux standard, le pamidronate disodique permettait de retarder la progression des métastases osseuses. En outre, les métastases osseuses ostéolytiques rebelles 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 et, chez certains patients, cela s'est traduit par une réduction de la prise d'analgésiques et une augmentation de la mobilité. Par comparaison aux patients qui recevaient le pamidronate disodique, on a constaté de plus grandes détériorations de l'indice fonctionnel de l'ECOG de la côte 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 le pamidronate disodique. 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'édronate et à la calcitonine répondent bien aux perfusions de pamidronate disodique. 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 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 de Paget. La scintigraphie osseuse met en évidence le fait que le pamidronate disodique 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

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 ou 3 heures. Lors d'une perfusion i.v. de 60 mg en 1 heure, la concentration plasmatique maximale est d'environ de 10 nmol/mL, et la clairance plasmatique totale apparente, d'environ 180 mL/min.

Comme le pamidronate disodique a une très grande affinité pour les tissus calcifiés, son élimination totale n'a pas été constatée pendant la durée des études cliniques.

Dans les 72 heures qui suivent la perfusion i.v. de pamidronate, de 20 à 55 % environ de la dose se retrouve sous forme inchangée dans l'urine, la majorité ayant été excrétée durant les premières 24 heures. Le pamidronate disodique 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.

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.

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.

#### Populations particulières et états pathologiques

##### Insuffisance hépatique

On a étudié les paramètres pharmacocinétiques du pamidronate chez des hommes atteints du cancer qui présentaient un risque de métastases osseuses, dont la fonction hépatique était normale (n = 6) ou qui accusaient un dysfonctionnement hépatique léger à modéré (n = 9). Chaque patient a reçu une dose unique de 90 mg de pamidronate disodique 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'était pas pertinente sur le plan clinique. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, on a constaté que l'ASC moyenne (39,7 %) et la  $C_{max}$  (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 que le pamidronate disodique est administré à intervalles mensuels, on ne prévoit aucune accumulation du médicament dans l'organisme. On ne recommande aucune modification du schéma posologique du pamidronate disodique chez les patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique léger ou modéré (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Les clairances hépatique et métabolique du pamidronate disodique ne sont pas significatives. Il semble donc y avoir très peu de risque d'interaction entre le pamidronate disodique et d'autres médicaments sur le plan du métabolisme ou de la liaison protéique.

##### Insuffisance rénale

Une étude pharmacocinétique réalisée chez des cancéreux n'a fait ressortir aucune différence de l'ASC du pamidronate entre ceux présentant une fonction rénale normale et ceux accusant une insuffisance rénale légère à modérée. Chez les insuffisants rénaux gravement atteints (clairance de la créatinine < 30 mL/min), l'ASC du pamidronate était approximativement 3 fois plus élevée que chez ceux qui présentaient une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 90 mL/min) (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

#### CONSERVATION ET STABILITÉ

Protéger les fioles de la chaleur. Conserver à température ambiante (entre 15 et 30 °C).

Garder le Pamidronate disodique pour injection hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux domestiques.

#### FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

##### Composition

##### Pamidronate disodique pour injection 3 mg/mL

Une fiole contient 3 mg/mL de pamidronate disodique (formé à partir de 2,53 mg d'acide pamidronique et 0,86 mg d'hydroxyde de sodium), 47 mg/mL de mannitol USP et, pour ajuster le pH, de l'acide phosphorique NF, dans de l'eau stérile pour préparations injectables USP.

##### Pamidronate disodique pour injection 6 mg/mL

Une fiole contient 6 mg/mL de pamidronate disodique (formé à partir de 5,05 mg d'acide pamidronique et 1,72 mg d'hydroxyde de sodium), 40 mg/mL de mannitol USP et, pour ajuster le pH, de l'acide phosphorique NF, dans de l'eau stérile pour préparations injectables USP.

##### Pamidronate disodique pour injection 9 mg/mL

Une fiole contient 9 mg/mL de pamidronate disodique (formé à partir de 7,58 mg d'acide pamidronique et 2,58 mg d'hydroxyde de sodium), 37,50 mg/mL de mannitol USP et, pour ajuster le pH, de l'acide phosphorique NF, dans de l'eau stérile pour préparations injectables USP.

#### PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

##### Pamidronate disodique pour injection 3 mg/mL

452000 Fioles de plastique à dose unique de 10 mL conditionnées individuellement.

##### Pamidronate disodique pour injection 6 mg/mL

452005 Fioles de plastique à dose unique de 10 mL conditionnées individuellement.

##### Pamidronate disodique pour injection 9 mg/mL

452010 Fioles de plastique à dose unique de 10 mL conditionnées individuellement.

Jeter toute portion inutilisée.

Le bouchon des fioles est exempt de latex de caoutchouc naturel.

PARTENAIRES PHARMACEUTIQUES DU CANADA INC.

Richmond Hill, ON L4B 3P6

☎ 1-877-821-7724