|  |  |
| --- | --- |
| **acide zolédronique**  | **EFFETS INDÉSIRABLES** [(début page)](#pub)  |

Le pourcentage global de patients qui ont présenté des effets indésirables survenant après l'administration était de 44,7 %, 16,7 % et 10,2 % après la première, deuxième et troisième perfusion respectivement. L'incidence individuelle de ces effets indésirables après la première administration était : fièvre (17,1 %), myalgie (7,8 %), syndrome pseudogrippal (6,7 %), arthralgie (4,8 %) et céphalée (5,1 %). L'incidence de ces effets a diminué nettement avec les doses successives annuelles d'Acide zolédronique . La majorité de ces effets est survenue dans les trois premiers jours suivant l'administration d'Acide zolédronique , a été d'intensité légère à modérée et a disparu dans les trois jours suivant leur survenue.
Le pourcentage de patients présentant des effets indésirables était respectivement de 19,5 %, 10,4 %, 10,7 % après la première, deuxième et troisième perfusion, dans une étude de plus petite taille où le traitement symptomatique décrit ci-dessous avait été utilisé.
L'incidence des effets indésirables survenant dans les trois premiers jours suivant l'administration d'Acide zolédronique peut être diminuée en administrant du paracétamol ou de l'ibuprofène peu après l'administration d'Acide zolédronique si nécessaire (cf Posologie et Mode d'administration).
Dans l'étude pivot Horizon-PFT (ostéoporose postménopausique ; cf Pharmacodynamie), l'incidence globale des fibrillations auriculaires a été de 2,5 % (96 des 3862) et de 1,9 % (75 des 3852) chez les patients recevant respectivement Acide zolédronique et le placebo. Le taux de fibrillations auriculaires classées comme événements indésirables graves était de 1,3 % (51 sur 3862) chez les patientes traitées par Acide zolédronique comparé à 0,6 % (22 sur 3852) chez les patientes recevant le placebo. Le mécanisme de l'augmentation de cette incidence des fibrillations auriculaires n'est pas connu.
Dans les études Horizon-PFT et Horizon-RFT (étude après fracture de hanche), l'incidence globale des fibrillations auriculaires a été comparable entre le groupe Acide zolédronique (2,6 %) et le groupe placebo (2,1 %). L'incidence globale des fibrillations auriculaires rapportées comme événement indésirable grave était de 1,3 % pour le groupe Acide zolédronique et de 0,8 % pour le groupe placebo.
Les effets indésirables du tableau 1 sont listés selon la classification des classes de systèmes d'organes MedDRA et par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquences sont définies en utilisant la convention suivante : très fréquent (>= 1/10) ; fréquent (>= 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (>= 1/1000, < 1/100) ; rare (>= 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

|  |
| --- |
| Tableau 1  |
| *Infections et infestations*  | Peu fréquent : Grippe, rhinopharyngite  |
| *Affections hématologiques et du système lymphatique*  | Peu fréquent : Anémie  |
| *Affections du système immunitaire*  | Fréquence indéterminée(1) : Réactions d'hypersensibilité incluant de rares cas de bronchoconstriction, urticaire et angioedème, et de très rares cas de réaction ou de choc anaphylactique  |
| *Troubles du métabolisme et de la nutrition*  | Fréquent : Hypocalcémie\*  |
| Peu fréquent : Anorexie, diminution de l'appétit  |
| *Affections psychiatriques*  | Peu fréquent : Insomnie  |
| *Affections du système nerveux*  | Fréquent : Céphalées, vertiges  |
| Peu fréquent : Léthargie, paresthésies, somnolence, tremblements, syncope, dysgueusie  |
| *Affections oculaires*  | Fréquent : Hyperémie oculaire  |
| Peu fréquent : Conjonctivite, douleur oculaire  |
| Rare : Uvéite, épisclérite, iritis  |
| Fréquence indéterminée(1) : Sclérite et inflammation oculaire  |
| *Affections de l'oreille et du labyrinthe*  | Peu fréquent : Vertiges  |
| *Affections cardiaques*  | Fréquent : Fibrillation auriculaire  |
| Peu fréquent : Palpitations  |
| *Affections vasculaires*  | Peu fréquent : Hypertension, bouffées vasomotrices  |
| Fréquence indéterminée(1) : Hypotension (chez les patients présentant des facteurs de risque sous-jacents)  |
| *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*  | Peu fréquent : Toux, dyspnée  |
| *Affections gastro--intestinales*  | Fréquent : Nausées, vomissements, diarrhées  |
| Peu fréquent : Dyspepsie, douleur abdominale haute, douleur abdominale, reflux gastro-oesophagien, constipation, sécheresse buccale, oesophagite, douleur dentaire, gastrite\*\*  |
| *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*  | Peu fréquent : Éruption cutanée, hyperhidrose, prurit, érythème  |
| *Affections musculo-squelettiques et systémiques*  | Fréquent : Myalgies, arthralgies, douleurs osseuses, douleurs rachidiennes, douleurs au niveau des extrémités  |
| Peu fréquent : Cervicalgies, raideur musculosquelettique, gonflement articulaire, spasmes musculaires, douleurs de l'épaule, douleurs thoraciques musculosquelettiques, douleurs musculosquelettiques, raideur articulaire, arthrite, faiblesse musculaire  |
| Rare : Fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires(2) (effets indésirables de classe des bisphosphonates)  |
| Fréquence indéterminée(1) : Ostéonécroses de la mâchoire (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Effets indésirables : effets de classe)  |
| *Affections du rein et des voies urinaires*  | Peu fréquent : Augmentation de la créatinémie, pollakiurie, protéinurie  |
| Fréquence indéterminée(1) : Altération de la fonction rénale. Des cas d'altération de la fonction rénale nécessitant une dialyse et de rares cas ayant eu une issue fatale ont été rapportés chez les patients présentant une altération rénale préexistante ou d'autres facteurs de risques tels que la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques, d'un traitement diurétique ou en cas de déshydratation survenant après la perfusion (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Effets indésirables : effets de classe)  |
| *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*  | Très fréquent : Fièvre  |
| Fréquent : Syndrome pseudogrippal, frissons, fatigue, asthénie, douleurs, malaise, réaction au site de perfusion  |
| Peu fréquent : OEdème périphérique, soif, réaction inflammatoire aiguë, douleur thoracique d'origine non cardiaque  |
| Fréquence indéterminée(1) : Déshydratation secondaire à des symptômes postadministration tels que fièvre, vomissements et diarrhées  |
| *Investigations*  | Fréquent : Augmentation de la protéine C réactive  |
| Peu fréquent : Hypocalcémie  |

(1)  Basé sur des données après commercialisation. La fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles.

(2)  Identifié depuis la commercialisation.

\*  Fréquent en cas de maladie de Paget uniquement. Pour l'hypocalcémie, voir ci-dessous.

\*\*  Observé chez des patients prenant un traitement corticoïde concomitant.

***Effets de classe :***

*Altération de la fonction rénale :*

L'acide zolédronique a été associé à une altération de la fonction rénale se manifestant sous forme d'une détérioration de la fonction rénale (c'est-à-dire, augmentation de la créatininémie) et dans de rares cas insuffisance rénale aiguë. Une altération de la fonction rénale a été observée après l'administration d'acide zolédronique, en particulier chez les patients présentant une altération rénale préexistante ou des facteurs de risque supplémentaires (par exemple patients âgés, chimiothérapie anticancéreuse, médicaments néphrotoxiques concomitants, traitement diurétique concomitant, déshydratation sévère, etc.). La majorité de ces patients ont reçu une dose de 4 mg toutes les 3 à 4 semaines, mais une anomalie de la fonction rénale a également été observée chez les patients ayant reçu une seule administration.

Au cours des études cliniques dans l'ostéoporose, les modifications de la clairance de la créatinine (mesurée chaque année avant l'injection) et l'incidence de l'insuffisance rénale étaient comparables dans les deux groupes de traitement (Acide zolédronique et placebo) sur une période de 3 ans. Une augmentation transitoire de la créatininémie a été observée sur 10 jours chez 1,8 % des patientes traitées par Acide zolédronique versus 0,8 % des patientes traitées par le placebo.

*Hypocalcémie :*

Au cours des études cliniques dans l'ostéoporose, environ 0,2 % des patientes ont présenté une diminution notable de la calcémie (moins de 1,87 mmol/l), suite à l'administration d'Acide zolédronique . Aucun cas d'hypocalcémie symptomatique n'a été observé.

Au cours d'études menées chez des patients atteints de la maladie de Paget, une hypocalcémie symptomatique a été observée chez environ 1 % des patients. Chez tous les patients, l'hypocalcémie a été résolutive.

D'après l'évaluation des paramètres biologiques issue d'une vaste étude clinique, il a été observé des valeurs, transitoires et asymptomatiques, de calcémie inférieures aux valeurs normales de référence (moins de 2,10 mmol/l) chez 2,3 % des patients traités avec Acide zolédronique comparé à 21 % des patients traités avec Acide zolédronique dans les études de la maladie de Paget. La fréquence d'hypocalcémie était beaucoup moins élevée avec les perfusions suivantes.

Tous les patients ont reçu une supplémentation en vitamine D et en calcium : dans l'étude menée sur l'ostéoporose postménopausique (étude PFT), dans l'étude sur la prévention des fractures cliniques après fracture de hanche (étude RFT) ainsi que dans les études de la maladie de Paget (cf Posologie et Mode d'administration). Dans l'étude RFT, la majorité des patients a reçu une dose de charge en vitamine D avant l'administration d'Acide zolédronique bien que le taux de vitamine D n'ait pas été mesuré de façon systématique (cf Posologie et Mode d'administration).

*Réactions locales :*

Au cours d'une vaste étude, des réactions locales au site de perfusion, telles qu'une rougeur, un gonflement et/ou une douleur (0,7 %), ont été observées après l'administration d'acide zolédronique.

*Ostéonécrose de la mâchoire :*

Des cas d'ostéonécrose (principalement de la mâchoire) ont été peu fréquemment rapportés, principalement chez des patients atteints d'un cancer et traités par bisphosphonates, dont l'acide zolédronique. Beaucoup d'entre eux présentaient des signes d'infection locale y compris une ostéomyélite. La majorité des cas concerne des patients atteints d'un cancer et ayant subi une extraction dentaire ou d'autres chirurgies dentaires. L'ostéonécrose de la mâchoire présente de multiples facteurs de risque bien documentés incluant le diagnostic d'un cancer, les traitements associés (par exemple, chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie) et des affections associées (par exemple, anémie, troubles de la coagulation, infection, maladie buccale préexistante). Bien que la causalité ne puisse être établie, il est prudent d'éviter une chirurgie dentaire dont la guérison pourrait être retardée (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). Au cours d'une vaste étude clinique réalisée chez 7736 patientes, une ostéonécrose de la mâchoire a été observée chez une patiente traitée par Acide zolédronique et chez une patiente traitée par le placebo. Dans les deux cas, l'évolution a été favorable.