

| | | |
|-----------------------|---|--|
| Logo établissement | FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A | Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles |
|-----------------------|---|--|

| |
|-----------------------------------|
| DENOMINATION DU MEDICAMENT |
| ZOMETA[®] |

| |
|---|
| CARACTERISTIQUES |
| <ul style="list-style-type: none"> ✓ Dénomination commune : Acide zolédronique ✓ Composition qualitative et quantitative : ✓ Statut : A.M.M. <input checked="" type="checkbox"/> A.T.U. <input type="checkbox"/> ✓ Classe ATC : MO5BA08 ✓ Présentation : Solution à diluer pour perfusion IV à 4 mg/5 ml ✓ Laboratoire : NOVARTIS ✓ Prix HT: (prix fixé par le CEPS selon l'avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-5 du code de la sécurité sociale publié au Journal Officiel du 24/12/04) : 250 € le flacon de 4 mg/5 ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion. ✓ Avis d'un centre de référence : Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> |

| HISTORIQUE DES MODIFICATIONS | | |
|-------------------------------------|--------------------|--------------------------|
| Numéro de version | Date d'application | Nature des modifications |
| Version 1 | Novembre 2005 | |
| | | |
| | | |

| VALIDATION | | |
|-------------------|-----------------|-------------------------------------|
| Rédaction | Vérification | Approbation Président C.M.D.M.S. |
| Date : | Date : | Date : |
| Nom (s) : | Nom (s) : | Nom (s) : |
| Signature (s) : | Signature (s) : | Signature (s) : |

| | | |
|-----------------------|---|--|
| Logo établissement | FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A | Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles |
|-----------------------|---|--|

RECOMMANDATIONS DE BON USAGE

GROUPE I : Indications reconnues (AMM et protocoles thérapeutiques définis par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, la haute autorité de santé ou l'institut national du cancer)

- Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs (TIH).

- AMM : OUI (20 mars 2001) NON
- Avis de la Commission de Transparence : 10 octobre 2001
 - SMR important
 - ASMR III par rapport à l'acide pamidronique
- Pertinence scientifique : P. Major, 2001, 2002

- Prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, compression médullaire, irradiation ou chirurgie osseuse, hypercalcémie induite par des tumeurs) chez des patients atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse.
 - Cancer du sein
 - Cancer de la prostate
 - Myélome multiple
 - Autres tumeurs solides (Poumon, rein ...)

- AMM : OUI (19 juillet 2002) NON
- Avis de la Commission de Transparence : 5 février 2003
 - SMR important
 - ASMR III dans prise en charge des métastases osseuses ostéocondensantes du cancer de la prostate vis à vis de la prise en charge habituelle.
 -
- Pertinence scientifique :
 - Rapport d'agence scientifiques : OCCETS (douleurs causées par les métastases osseuses : 2004)
 - Publications : Coleman and Seaman 2001, Berenson et al. 2001, Vogel et al. 2004 ; cancer du sein : Rosen et al. 2004, Kohno et al. 2005 ; cancer de la prostate : Paule et al. 2001, Smith 2003, Reed et al. 2004, Moris et al. 2004, Tiffany et al. 2004, Saad et al. 2004, Efstathiou et al. 2005; Myélome multiple : Ibrahim et al. 2003, Cancers du poumon, rein et autres tumeurs solides : Lipton et al. 2003, 2004, Rosen et al. 2003, 2004.

| | | |
|-----------------------|---|--|
| Logo établissement | FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A | Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles |
|-----------------------|---|--|

RECOMMANDATIONS DE BON USAGE

GROUPE II : Indications scientifiquement validées et indications sur justification spécifique

- Perte osseuse induite par les traitements du cancer
 - Cancer du sein

- AMM : OUI NON
- Pertinence scientifique :
 - Publications : Ramaswamy et al. 2003

- Perte osseuse induite par les traitements du cancer
 - Cancer de la prostate

- AMM : OUI NON
- Pertinence scientifique :
 - Publications : Higano 2003, Smith et al. 2003

- Prévention des métastases osseuses

- AMM : OUI NON
- Pertinence scientifique :
 - Publications : Green 2003, Saad et al. 2004

POSOLOGIES MOYENNES

- ✓ **Groupe I :**
 - Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs : en association à une hydratation adaptée au contexte, 4 mg en perfusion IV d'au moins 15 minutes.
 - Prévention des complications osseuses en cas de maladie maligne : 4 mg en perfusion IV d'au moins 15 minutes toutes les 3 à 4 semaines, les patients devront recevoir, par voie orale, un apport de 500 mg de calcium et de 400 UI de vitamine D par jour.
- ✓ **Groupe II**
 - Perte osseuse induite par les traitements du cancer : 4 mg en perfusion IV d'au moins 15 minutes tous les 3 mois
 - Prévention des métastases osseuses dans le cancer de la prostate : 4 mg en perfusion IV d'au moins 15 minutes tous les 3 mois
- ✓ **Groupe III**

| | | |
|-----------------------|---|--|
| Logo établissement | FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A | Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles |
|-----------------------|---|--|

| DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE |
|--|
| <p>Le RCP de l'acide zolédronique et du pamidronate de sodium a été modifié et a intégré dans la rubrique : Mises en garde spéciales et précautions particulières, le paragraphe suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Une ostéonécrose de la mâchoire a été rapportée chez des patients atteints d'un cancer traités notamment par des bisphosphonates. La plupart de ces patients recevaient aussi une chimiothérapie et des corticoïdes. La majorité des cas rapportés ont été associés à des interventions dentaires telles que extraction dentaire. Plusieurs présentaient des signes d'infection localisée, y compris une ostéomyélite. ✓ Un examen dentaire avec des soins dentaires préventifs appropriés devra être pris en considération avant l'instauration d'un traitement par bisphosphonates chez des patients présentant des facteurs de risque associés (par exemple : cancer, chimiothérapie, corticoïdes ou mauvaise hygiène buccale). ✓ Au cours du traitement, ces patients devront éviter dans la mesure du possible toutes interventions dentaires invasives.... <p>Pour de plus amples informations se reporter à la lettre de l'Afssaps aux prescripteurs du 7 juillet 2005</p> |

| PERSONNES AUTORISEES |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ✓ <u>A prescrire (médecins habilités, avis staff ou experts)</u> <ul style="list-style-type: none"> - Tout médecin ✓ <u>A dispenser</u> <ul style="list-style-type: none"> - PUI pour patient hospitalisé - Officine pour patient non hospitalisé ✓ <u>A administrer</u> <ul style="list-style-type: none"> - IDE à domicile ou à l'hôpital |

| ELEMENTS QUANTITATIFS |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ✓ <u>Nombre de patients estimés / an</u> ✓ <u>Consommation estimée (volume, valeur)</u> |

| ANNEXES |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ✓ <u>Annexe N° 1 : Modalités et modèle de prescription</u> ✓ <u>Annexe N° 2 : Modalités de dispensation</u> ✓ <u>Annexe N° 3 : Modalités de préparation et d'administration</u> ✓ <u>Annexe N° 4 : Conditions particulières de conservation</u> ✓ <u>Annexe N° 5 : Tableau de suivi des patients</u> ✓ <u>Annexe N° 6 : Références bibliographiques</u> |

| | | |
|-----------------------|---|--|
| Logo établissement | FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A | Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles |
|-----------------------|---|--|

| |
|--|
| ANNEXE N° 1 Modalités et modèle de prescription |
| |

| |
|--|
| ANNEXE N° 2 Modalités de dispensation |
| |

| |
|--|
| ANNEXE N° 3 Modalités de préparation et d'administration |
| <p>Modalités de préparation : Diluer le contenu du flacon de Zométa 4 mg dans 100ml de glucosé à 5 % ou de NaCl 0,9 % exclusivement.</p> <p>Modalités d'administration : Les patients doivent être correctement hydratés avant et après l'administration de ZOMETA. La solution ainsi préparée doit être administrée en une seule perfusion d'au moins 15 minutes.</p> |

| |
|--|
| ANNEXE N° 4 Conditions particulières de conservation |
| <p>La solution reconstituée est chimiquement et physiquement stable à une température de 2-8 degrés C après dilution dans 100 ml de sérum physiologique ou de solution de glucose 5 % m/v. Après dilution en conditions aseptiques, il est préférable d'utiliser immédiatement le ZOMETA dilué. Le temps total entre la reconstitution, la dilution, le stockage au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) et la fin de l'administration ne doit pas dépasser 24 heures.</p> |

| ANNEXE N° 5 Tableau de suivi des patients (si nécessaire) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--------------------------------------|--------------|------------|-----------|---------------------|--|------|---------|--------------|------------|-----------|---------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td colspan="6" data-bbox="225 1478 1366 1592">TABLEAU DE SUIVI DES PATIENTS</td> </tr> <tr> <th data-bbox="225 1626 416 1720">Date</th> <th data-bbox="416 1626 608 1720">Patient</th> <th data-bbox="608 1626 799 1720">Prescripteur</th> <th data-bbox="799 1626 991 1720">Indication</th> <th data-bbox="991 1626 1182 1720">Posologie</th> <th data-bbox="1182 1626 1366 1720">Durée du traitement</th> </tr> <tr> <td data-bbox="225 1720 416 1814"> </td> <td data-bbox="416 1720 608 1814"> </td> <td data-bbox="608 1720 799 1814"> </td> <td data-bbox="799 1720 991 1814"> </td> <td data-bbox="991 1720 1182 1814"> </td> <td data-bbox="1182 1720 1366 1814"> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="225 1814 416 1908"> </td> <td data-bbox="416 1814 608 1908"> </td> <td data-bbox="608 1814 799 1908"> </td> <td data-bbox="799 1814 991 1908"> </td> <td data-bbox="991 1814 1182 1908"> </td> <td data-bbox="1182 1814 1366 1908"> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="225 1908 416 2002"> </td> <td data-bbox="416 1908 608 2002"> </td> <td data-bbox="608 1908 799 2002"> </td> <td data-bbox="799 1908 991 2002"> </td> <td data-bbox="991 1908 1182 2002"> </td> <td data-bbox="1182 1908 1366 2002"> </td> </tr> </table> | TABLEAU DE SUIVI DES PATIENTS | | | | | | Date | Patient | Prescripteur | Indication | Posologie | Durée du traitement | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TABLEAU DE SUIVI DES PATIENTS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Date | Patient | Prescripteur | Indication | Posologie | Durée du traitement | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | |
|-----------------------|---|--|
| Logo établissement | FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A | Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles |
|-----------------------|---|--|

| |
|--|
| |
|--|

| ANNEXE N° 6 Références bibliographiques |
|---|
| <p>Major P. The Use of Zoledronic Acid, a Novel, Highly Potent Bisphosphonate, for the Treatment of Hypercalcemia of Malignancy, <i>The Oncologist</i> 2002;7:481-491</p> <p>Major P., R. E. Coleman.; Zoledronic acid in the treatment of hypercalcemia of malignancy: results of the international clinical development program, <i>Semin Oncol</i> 28(2 Suppl 6): 17-24.</p> <p>Major P., A. Lortholary, et al.; Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. <i>J Clin Oncol</i> 19(2): 558-67.</p> <p>Coleman R. E., J.J. Seaman; The role of zoledronic acid in cancer: clinical studies in the treatment and prevention of bone metastases. <i>Semin Oncol</i> 28(2 Suppl 6): 11-6.</p> <p>Berenson J. R., Rosen L.S., et al.; Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. <i>Cancer</i> 91(7): 1191-200.</p> <p>Vogel C.L., Yanagihara R.H., et al.; Safety and Pain Palliation of Zoledronic Acid in Patients with Breast Cancer, Prostate Cancer, or Multiple Myeloma Who Previously Received Bisphosphonate Therapy. <i>The Oncologist</i> 2004;9:687-695</p> <p>Rosen L. S., Gordon D. H., et al.; Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. <i>Cancer</i> 100(1): 36-43.</p> <p>Kohno N., o Aogi K., et al.; Zoledronic Acid Significantly Reduces Skeletal Complications Compared With Placebo in Japanese Women With Bone Metastases From Breast Cancer : A Randomized, Placebo-Controlled Trial <i>J Clin Oncol</i> 2005; 23(15) 1-8</p> <p>Efstathiou E., Bozas G., et al.; Combination of docetaxel, estramustine phosphate, and zoledronic acid In androgenindependent metastatic prostate cancer: efficacy, safety, and clinical benefit assessment <i>UROLOGY</i> 2005; 65:126-130</p> <p>Saad F., Gleason D. M., et al.; Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. <i>J Natl Cancer Inst</i> 2004;96(11): 879-82.</p> <p>Saad F. , Olssonb C., Schulman C.C.; Skeletal Morbidity in Men with Prostate Cancer: Quality-of-Life Considerations throughout the Continuum of Care. <i>European Urology</i>. 2004; 46,731-740</p> <p>Paule B., Cicco A.; Les biphosphonates dans le traitement des métastases osseuses du cancer de la prostate. <i>Progrès en Urologie</i> 2001;11,1205-1212</p> <p>Smith M.R., Bisphosphonates to prevent skeletal complications in Men with metastatic prostate cancer. <i>J Urol</i>, 2003;170, 55-57</p> <p>Reed S. D., Radeva J. I., et al. Cost-effectiveness of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with prostate cancer. <i>J Urol</i> 2004;171(4): 1537-42.</p> <p>Morris, M. J., Smaletz O., et al. High-dose calcitriol, zoledronate, and dexamethasone for the treatment of progressive prostate carcinoma. <i>Cancer</i> 2004;100(9): 1868-75.</p> |

| | | |
|-----------------------|---|--|
| Logo établissement | FICHE DE BON USAGE D'UN MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DE LA T2A | Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles |
|-----------------------|---|--|

Tiffany, N. M., Wersinger E. M., et al. Imatinib mesylate and zoledronic acid in androgen-independent prostate cancer. *Urology* 2004; 63(5): 934-9.

Ibrahim, A., Scher N., et al. Approval summary for zoledronic acid for treatment of multiple myeloma and cancer bone metastases. *Clin Cancer Res* 2003;9(7): 2394-9.

Rosen, L. S., Gordon D., et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003; 98(8): 1735-44.

Rosen, L. S., Gordon D., et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial." *Cancer* 2004; 100(12): 2613-21.

Lipton A., Colombo-Berra A., Bukowski R.M., et al. Skeletal Complications in Patients with Bone Metastases from Renal Cell Carcinoma and Therapeutic Benefits of Zoledronic Acid. *Clin Cancer Res* 2004;10, 6397S-6403S.

Rosen, L. S., Gordon D., et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21(16): 3150-7.

Lipton, A., M. Zheng, et al. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2003; 98(5): 962-9.

Ramaswamy B. and Shapiro C.L. Osteopenia and Osteoporosis in Women With Breast Cancer. *Seminars in Oncology*, 2003; 30,6,763-775.

Higano C.S. Management of bone loss in Men with prostate cancer. *J Urol* 2003; 170:S59-S64.

Smith, M. R., Eastham J., et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003 169(6): 2008-12.

Green J.R., Antitumor Effects of Bisphosphonates. *Cancer* 2003; 97, 840-7.

Saad F., Schulman C.C. Role of Bisphosphonates in Prostate Cancer., *Eur Urol* 2004; 45, 26-34.