

MENTIONS LEGALES A MAXIMA

ACLASTA® 5 mg Solution pour perfusion (acide zolédronique)

FORME PHARMACEUTIQUE ET PRESENTATION

Solution pour perfusion (Solution limpide et incolore). Boîte de 1 flacon
Flacon en plastique transparent (polymère cyclooléfinique) de 100 ml (0,05mg/ml) fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutyle recouvert de fluoro-polymère et une capsule flip off en aluminium/polypropylène.

COMPOSITION

Chaque flacon de 100 ml de solution contient 5 mg d'acide zolédronique anhydre.
Excipients : mannitol, citrate de sodium, eau pour préparations injectables.

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

Traitement de

- l'ostéoporose post-ménopausique
- l'ostéoporose masculine

chez les patients à risque élevé de fractures, notamment chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré.

Traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fractures.

Traitement de la maladie de Paget.

Posologie et mode d'administration

Pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, de l'ostéoporose masculine et le traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale, la dose recommandée est une perfusion intraveineuse de 5 mg d'Aclasta, administrée une fois par an.

Chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré, il est recommandé de réaliser l'administration d'Aclasta 2 semaines ou plus après l'intervention sur la fracture (cf. Propriétés pharmacodynamiques).

Pour la maladie de Paget, Aclasta doit uniquement être prescrit par des médecins expérimentés dans le traitement de cette pathologie. La dose recommandée est une unique perfusion intraveineuse de 5 mg d'Aclasta. Répétition du traitement de la maladie de Paget :

aucune donnée spécifique n'est disponible concernant un traitement répété. Il a été observé une période de rémission prolongée chez les patients répondeurs au traitement de la maladie de Paget après une unique administration d'Aclasta (cf. Propriétés pharmacodynamiques).

Aclasta (5 mg/100 ml, solution pour perfusion prête à l'emploi) est administré par l'intermédiaire d'un dispositif de perfusion, avec prise d'air et à vitesse de perfusion constante. La durée de la perfusion ne doit pas être inférieure à 15 minutes. Pour plus d'informations sur la perfusion d'Aclasta, cf. Précautions particulières d'élimination et manipulation.

Les patients doivent être correctement hydratés avant l'administration d'Aclasta. Cela est particulièrement important pour les patients âgés et les patients qui reçoivent un traitement diurétique.

Un apport adapté en calcium et vitamine D est recommandé simultanément à l'administration d'Aclasta. De plus, chez les patients atteints de la maladie de Paget, il est fortement conseillé d'administrer une supplémentation adaptée en calcium correspondant à un apport en calcium-élément d'au moins 500 mg deux fois par jour, pendant au moins les 10 jours suivant l'administration d'Aclasta (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré, il est recommandé d'administrer une dose de charge de 50 000 à 125 000 UI de vitamine D par voie orale ou intramusculaire, avant la 1^{ère} perfusion d'Aclasta.

L'incidence des effets indésirables survenant dans les trois premiers jours suivant l'administration d'Aclasta peut être diminuée en administrant du paracétamol ou de l'ibuprofène après l'administration d'Aclasta.

Patients insuffisants rénaux (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)

L'utilisation d'Aclasta n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 35 ml/min en raison d'une expérience clinique limitée dans cette population.

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est ≥ 35 ml/min.

Patients insuffisants hépatiques

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire (cf. Propriétés pharmacocinétiques).

Patients âgés (≥ 65 ans)

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire puisque la biodisponibilité, la distribution et l'élimination ont été similaires chez les patients âgés et chez les patients plus jeunes.

Enfants et adolescents

Aclasta ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent en dessous de 18 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.

Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ou à d'autres bisphosphonates.

Aclasta est contre-indiqué chez les patients ayant une hypocalcémie (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Aclasta est contre-indiqué chez la femme enceinte ou qui allaite (cf. Grossesse et allaitement).

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La dose de 5 mg d'acide zolédronique doit être administrée pendant au moins 15 minutes.

Aclasta n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 35 ml/min) en raison d'une expérience clinique limitée dans cette population. La créatininémie devra être mesurée avant l'administration d'Aclasta.

Les patients doivent être correctement hydratés avant l'administration d'Aclasta. Cela est particulièrement important pour les patients âgés et pour les patients recevant un traitement diurétique. La prudence est requise en cas d'administration concomitante d'Aclasta et de médicaments susceptibles d'affecter de manière significative la fonction rénale (par exemple, aminosides ou diurétiques susceptibles de provoquer une déshydratation) (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Une hypocalcémie préexistante doit être traitée par des apports appropriés de calcium et de vitamine D avant l'instauration du traitement par Aclasta (cf. Contre-indications). Les autres troubles du métabolisme des minéraux doivent également être traités de manière efficace (par ex. hypoparathyroïdie, malabsorption intestinale du calcium). Une surveillance clinique de ces patients devra être envisagée par le prescripteur.

Un remodelage osseux élevé est l'une des caractéristiques de la maladie de Paget. En raison du délai d'action rapide de l'acide zolédronique sur le remodelage osseux, une hypocalcémie transitoire, parfois symptomatique, peut se produire et atteint généralement une valeur maximale dans les 10 premiers jours suivant l'administration d'Aclasta (cf. Effets indésirables).

Un apport adapté en calcium et vitamine D est recommandé simultanément à l'administration d'Aclasta. De plus, chez les patients atteints de la maladie de Paget, il est fortement conseillé d'administrer des suppléments appropriés de calcium correspondant à un apport en calcium-élément d'au moins 500 mg deux fois par jour pendant au moins les 10 jours suivant l'administration d'Aclasta (cf. Posologie et mode d'administration). Les patients doivent être informés sur les symptômes caractérisant l'hypocalcémie et faire l'objet d'une surveillance clinique appropriée pendant la période à risque. Il est recommandé de mesurer la calcémie avant la perfusion d'Aclasta chez les patients atteints de la maladie osseuse de Paget.

Des douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires sévères et parfois invalidantes ont été rarement rapportées chez les patients traités par des bisphosphonates, y compris Aclasta.

Aclasta contient la même substance active qu'un médicament utilisé en oncologie, Zometa (acide zolédronique). Un patient traité par Zometa ne doit pas être traité par Aclasta.

Ostéonécrose de la mâchoire : Une ostéonécrose de la mâchoire a été rapportée principalement chez des patients atteints d'un cancer et traités notamment par des bisphosphonates, y compris l'acide zolédronique. 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 qu'une 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 devraient éviter dans la mesure du possible toute intervention dentaire invasive. Pour les patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire au cours d'un traitement par bisphosphonates, une chirurgie dentaire peut aggraver cette atteinte. Pour les patients nécessitant des interventions dentaires, il n'y a pas de donnée disponible suggérant que l'arrêt du traitement par bisphosphonates diminuerait le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. L'appréciation clinique du médecin traitant devrait orienter la prise en charge de chaque patient en se basant sur l'évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude spécifique d'interaction médicamenteuse n'a été conduite avec l'acide zolédronique. L'acide zolédronique n'est pas métabolisé par voie systémique et n'interagit pas avec les enzymes du cytochrome P450 humain *in vitro* (cf. Propriétés pharmacocinétiques). L'acide zolédronique ne se lie pas fortement aux protéines plasmatiques (liaison d'environ 43 à 55 %) ; les interactions résultant du déplacement de médicaments à forte liaison protéique sont donc peu probables.

L'acide zolédronique est éliminé par excrétion rénale. La prudence est requise en cas d'administration concomitante d'Aclasta et de médicaments susceptibles d'affecter de manière significative la fonction rénale (par exemple aminosides ou diurétiques susceptibles de provoquer une déshydratation).

Grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'acide zolédronique chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal avec l'acide zolédronique ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, dont des malformations (cf. Données de sécurité préclinique). Néanmoins, le risque potentiel sur l'être humain n'est pas connu. L'excrétion de l'acide zolédronique dans le lait maternel n'est pas connue. Aclasta est contre-indiqué pendant la grossesse et chez la femme qui allaite (cf. Contre-indications). Aclasta n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des événements indésirables tels que des vertiges peuvent affecter la capacité à conduire ou à utiliser des machines, bien qu'aucune étude spécifique n'ait été réalisée.

Effets indésirables

Le pourcentage global de patients qui ont présenté des symptômes survenant après l'administration était de respectivement 44,7%, 16,7% et 10,2% après la première, deuxième et troisième perfusion respectivement. L'incidence individuelle de ces symptômes après la première administration était : fièvre (17,1%), myalgie (7,8%), syndrome pseudo-grippal (6,7%), arthralgie (4,8%) et céphalée (5,1%). L'incidence de ces symptômes a diminué

nettement avec les doses successives d'Aclasta. La majorité de ces symptômes est survenue dans les trois premiers jours suivant l'administration d'Aclasta, a été d'intensité légère à modérée et a disparu dans les trois jours suivant leur survenue. Le pourcentage de patients présentant des symptômes après l'injection 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 symptômes survenant dans les trois premiers jours suivant l'administration d'Aclasta peut être diminuée en administrant du paracétamol ou de l'ibuprofène peu après l'administration d'Aclasta (cf. Posologie et mode d'administration).

Dans l'étude pivot HORIZON-PFT (ostéoporose post-ménopausique) (cf. Propriétés pharmacodynamiques), l'incidence globale des fibrillations auriculaires a été de 2,5 % (96 des 3 862) et de 1,9 % (75 des 3 852) chez les patients recevant respectivement Aclasta et le placebo. Le taux de fibrillations auriculaires classé comme événements indésirables graves était de 1,3 % (51 sur 3 862) chez les patientes traitées par Aclasta comparé à 0,6 % (22 sur 3 852) 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 Aclasta (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 Aclasta et de 0,8 % pour le groupe placebo.

Les effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) et rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) sont présentés dans le Tableau 1. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1

<i>Infections et infestations</i>	<i>Peu fréquent</i>	Grippe, rhinopharyngite
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	<i>Peu fréquent</i>	Anémie
<i>Affections du système immunitaire</i>	<i>Fréquence indéterminée**</i>	Réactions d'hypersensibilité incluant de rares cas de bronchoconstriction, urticaire et angiodème et de très rares cas de réaction ou de choc anaphylactique
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	<i>Fréquent</i>	Hypocalcémie*
	<i>Peu fréquent</i>	Anorexie, diminution de l'appétit
<i>Affections psychiatriques</i>	<i>Peu fréquent</i>	Insomnie
<i>Affections du système nerveux</i>	<i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	Céphalées, vertiges Léthargie, paresthésies, somnolence, tremblements, syncope, dysgueusie
<i>Affections oculaires</i>	<i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i> <i>Rare</i>	Hyperémie oculaire Conjonctivite, douleur oculaire Uvéite, épisclérite, iritis
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	<i>Peu fréquent</i>	Vertiges

<i>Affections vasculaires</i>	<i>Peu fréquent</i>	Hypertension, bouffées vasomotrices
<i>Affections cardiaques</i>	<i>Fréquent</i>	Fibrillation auriculaire
	<i>Peu fréquent</i>	Palpitations
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	<i>Peu fréquent</i>	Toux, dyspnée
<i>Affections gastro-intestinales</i>	<i>Fréquent</i>	Nausées, vomissements, diarrhées
	<i>Peu fréquent</i>	Dyspepsie, douleur abdominale haute, douleur abdominale, reflux gastro-oesophagien, constipation, sécheresse buccale, oesophagite, douleur dentaire, gastrite [#]
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	<i>Peu fréquent</i>	Eruption cutanée, hyperhydrose, prurit, érythème
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	<i>Fréquent</i>	Myalgies, arthralgies, douleurs osseuses, douleurs rachidiennes, douleurs au niveau des extrémités
	<i>Peu fréquent</i>	Cervicalgies, raideur musculo-squelettique, gonflement articulaire, spasmes musculaires, douleurs de l'épaule, douleurs thoraciques musculo-squelettiques, douleurs musculo-squelettiques, raideur articulaire, arthrite, faiblesse musculaire
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	<i>Peu fréquent</i>	Augmentation de la créatinémie, pollakiurie, protéinurie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	<i>Très fréquent</i>	Fièvre
	<i>Fréquent</i>	Syndrome pseudo-grippal, frissons, fatigue, asthénie, douleurs, malaise, réaction au site de perfusion
	<i>Peu fréquent</i>	Œdème périphérique, soif, réaction inflammatoire aigüe, douleur thoracique d'origine non-cardiaque
<i>Investigations</i>	<i>Fréquent</i>	Augmentation de la protéine C réactive
	<i>Peu fréquent</i>	Hypocalcémie

[#] Observé chez des patients prenant un traitement corticoïde concomitant.

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

** Basé sur des données après commercialisation. Ces données sont issues d'une population de taille incertaine et peuvent prêter à confusion. Il n'est pas possible d'estimer leur fréquence ou d'établir une relation avec l'exposition au médicament.

Effets de classe :

Anomalie de la fonction rénale

L'acide zolédronique a été associé à une anomalie de la fonction rénale se manifestant sous forme d'une détérioration de la fonction rénale (c-à-d augmentation de la créatininémie) et dans de rares cas insuffisance rénale aiguë. Une insuffisance 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, chimiothérapie anticancéreuse, médicaments néphrotoxiques concomitants, 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 (Aclasta et placebo) sur une période de trois ans. Une augmentation transitoire de la créatininémie a été observée sur 10 jours chez 1,8 % des patientes traitées par Aclasta 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'Aclasta. 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 chez 2,3 % des patients traités avec Aclasta comparé à 21 % des patients traités avec Aclasta 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 post-ménopausique (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 (voir également rubrique 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'Aclasta 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 spéciales et précaution d'emploi). Au cours d'une vaste étude clinique réalisée chez

7 736 patientes, une ostéonécrose de la mâchoire a été observée chez une patiente traitée par Aclasta et chez une patiente traitée par le placebo. Dans les deux cas, l'évolution a été favorable.

Surdosage

L'expérience clinique dans le cas d'intoxication aiguë est limitée. Les patients ayant reçu une dose supérieure à la dose recommandée doivent être surveillés attentivement. En cas de surdosage entraînant une hypocalcémie cliniquement significative, la réversibilité peut être obtenue par l'administration d'un supplément de calcium oral et/ou une perfusion intraveineuse de gluconate de calcium.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : bisphosphonate, code ATC : M05BA08

Mécanisme d'action

L'acide zolédronique appartient à la classe des bisphosphonates azotés ; il agit principalement sur l'os. C'est un inhibiteur de la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes.

Effets pharmacodynamiques

L'action sélective des bisphosphonates sur l'os est basée sur leur forte affinité pour l'os minéralisé.

La principale cible moléculaire de l'acide zolédronique dans l'ostéoclaste est l'enzyme farnésyl-pyrophosphate synthétase. La longue durée d'action de l'acide zolédronique s'explique par son affinité élevée de liaison pour le site actif de la farnésyl pyrophosphate (FPP) synthétase et sa forte affinité de liaison pour l'os minéral.

Le traitement par Aclasta réduit rapidement la vitesse de renouvellement osseux, à partir de taux post-ménopausiques élevés. Les valeurs minimales s'observent après 7 jours pour les marqueurs de résorption, et après 12 semaines pour les marqueurs de formation. Ensuite, les marqueurs osseux se stabilisent dans la gamme des valeurs pré-ménopausiques. Aucune réduction progressive des marqueurs de remodelage osseux n'a été observée en cas d'administration annuelle répétée.

Efficacité clinique dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique (PFT)

L'efficacité et la sécurité d'emploi d'Aclasta 5 mg une fois par an pendant 3 années consécutives ont été démontrées chez des femmes ménopausées (7 736 femmes âgées de 65 à 89 ans) ayant : soit une densité minérale osseuse (DMO) équivalente à un T-score du col du fémur $\leq -1,5$ et au moins deux fractures vertébrales légères ou une modérée prévalentes ; soit un T-score du col du fémur $\leq -2,5$, avec ou sans fracture vertébrale prévalente. 85% des patients n'avaient jamais reçu de bisphosphonates. Les femmes qui ont fait l'objet d'une évaluation pour l'incidence des fractures vertébrales n'ont reçu aucun traitement anti-ostéoporotique concomitant, alors que ces traitements étaient autorisés chez les femmes ayant participé aux évaluations des fractures de hanche et de toutes les fractures cliniques. Les traitements anti-ostéoporotiques concomitants incluaient : calcitonines, raloxifène, tamoxifène, traitement hormonal de substitution, tibolone ; mais excluaient les autres

bisphosphonates. Toutes les femmes ont reçu 1 000 à 1 500 mg de calcium élément et 400 à 1 200 UI de vitamine D quotidiennement.

Effets sur les fractures vertébrales morphométriques

Aclasta a réduit significativement l'incidence d'une nouvelle fracture vertébrale ou plus, sur une période de trois ans, et ceci dès la première année (voir Tableau 2).

Tableau 2 Efficacité sur les fractures vertébrales à 12, 24 et 36 mois

Résultat	Aclasta (%)	Placebo (%)	Réduction absolue de l'incidence des fractures en % (IC)	Réduction relative de l'incidence des fractures en % (IC)
Au moins une nouvelle fracture vertébrale (0-1 an)	1,5	3,7	2,2 (1,4 - 3,1)	60 (43 - 72)**
Au moins une nouvelle fracture vertébrale (0-2 ans)	2,2	7,7	5,5 (4,4 - 6,6)	71 (62 - 78)**
Au moins une nouvelle fracture vertébrale (0-3 ans)	3,3	10,9	7,6 (6,3 - 9,0)	70 (62 - 76)**
** p < 0,0001				

Chez les patientes âgées de 75 ans et plus traitées par Aclasta, une réduction de 60% du risque de fracture vertébrale a été observée en comparaison aux patientes sous placebo (p<0,0001).

Effets sur les fractures de hanche

Une réduction significative de 41 % du risque de fractures de hanche a été observée sous Aclasta sur une période de 3ans (IC à 95%, 17% à 58%). Le taux d'incidence des fractures de hanche était de 1,44% chez les patients traités par Aclasta par rapport à 2,49% chez les patientes traitées par placebo. La réduction du risque a été de 51% chez les patientes n'ayant jamais pris de bisphosphonates et de 42% chez les patientes qui avaient pris un traitement anti-ostéoporotique concomitant.

Effets sur toutes les fractures cliniques

Toutes les fractures cliniques ont été vérifiées par radiographie. Le Tableau 3 présente une synthèse des résultats.

Tableau 3 Comparaisons des traitements concernant l'incidence des fractures cliniques sur une période de 3 ans

Résultat	Aclasta (N=3 875) incidence (%)	Placebo (N=3 861) incidence (%)	Réduction absolue sur l'incidence des fractures en % (IC)	Réduction relative sur l'incidence des fractures en % (IC)
Toute fracture clinique (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0 ; 5,8)	33 (23 ; 42)**
Fracture vertébrale clinique (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5 ; 2,7)	77 (63 ; 86)**
Fracture non vertébrale (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4 ; 4,0)	25 (13 ; 36)*

*p-value < 0,001, **p-value < 0,0001

(1) A l'exclusion des fractures des doigts, des orteils et des os de la face

(2) Y compris fractures cliniques dorsales et fractures cliniques vertébrales lombaires

Effet sur la densité minérale osseuse (DMO)

Par rapport au placebo, Aclasta a augmenté significativement la DMO au rachis lombaire, à la hanche et au radius distal, à chaque mesure (6, 12, 24 et 36 mois). Sur une période de 3 ans l'augmentation de la DMO du groupe Aclasta par rapport au groupe placebo a été de 6,7% au rachis lombaire, de 6,0% au fémur total, de 5,1% au col fémoral et de 3,2% au radius distal.

Histologie osseuse

Un an après l'administration de la troisième dose annuelle, des biopsies osseuses ont été effectuées au niveau de la crête iliaque chez 152 patientes atteintes d'ostéoporose post ménopausique traitées par Aclasta (N=82) ou par placebo (N=70). L'analyse histomorphométrique a révélé une réduction de 63% du remodelage osseux. Chez les patientes traitées par Aclasta, il n'a pas été observé d'ostéomalacie, de fibrose médullaire ou de formation d'os tissé. Le marquage à la tétracycline a été détecté sur les 82 biopsies, à l'exception d'une, chez les patientes traitées par Aclasta. L'analyse par microtomodensitométrie (μ CT) a révélé une augmentation du volume osseux trabéculaire et une préservation de l'architecture de l'os trabéculaire chez les patientes traitées par Aclasta par rapport aux patientes recevant le placebo.

Marqueurs de renouvellement osseux

Les phosphatases alcalines spécifiques osseuses (PASO), les taux sériques du propeptide N-terminal du collagène de type I (P1NP) et les taux sériques de bêta-C-télopeptides (β -CTx) ont été évalués à intervalles réguliers au cours de l'étude dans des sous-groupes incluant 517 à 1 246 patientes. A 12 mois, le traitement par une dose annuelle de 5 mg d'Aclasta a réduit significativement les PASO de 30% par rapport aux valeurs initiales et à 36 mois cette réduction s'est maintenue à 28% en dessous des valeurs initiales. A 12 mois, le P1NP a été réduit significativement de 61% par rapport aux valeurs initiales et à 36 mois cette réduction s'est maintenue à 52% en dessous des valeurs initiales. A 12 mois, les taux de β -CTx ont été réduits significativement de 61% par rapport aux valeurs initiales et à 36 mois cette réduction s'est maintenue à 55% en dessous des valeurs initiales. Pendant toute cette période, les marqueurs de remodelage osseux se situaient dans la gamme des valeurs pré-ménopausiques à la fin de chaque année. Une administration répétée n'a pas entraîné une réduction supplémentaire des marqueurs du remodelage osseux.

Effet sur la taille

Au cours de l'étude sur trois ans dans l'ostéoporose postménopausique, la taille a été mesurée annuellement en utilisant un stadiomètre. Le groupe Aclasta a montré une perte de taille moindre de 2,5 mm environ par rapport au placebo ((IC à 95% : 1,6 mm, 3,5 mm) [p < 0,0001].

Jours d'incapacité

Aclasta a réduit significativement le nombre moyen de jours d'activité limitée et de jours d'alitement du fait de douleurs rachidiennes de 17,9 jours par rapport à 11,3 jours dans le groupe placebo. Aclasta a également réduit significativement le nombre moyen de jours d'activité limitée et de jours d'alitement du fait de fractures de 2,9 jours par rapport à 0,5 jours dans le groupe placebo (p < 0,01 pour toutes les valeurs).

Efficacité clinique dans le traitement de l'ostéoporose chez les patients à risque élevé de fractures après une fracture de hanche récente (RFT)

L'incidence des fractures cliniques, incluant les fractures vertébrales, non vertébrales et les fractures de hanche a été évaluée chez 2 127 hommes et femmes âgés de 50 à 95 ans (âge moyen 74,5 ans) ayant une fracture de hanche récente, secondaire à un traumatisme modéré (dans les 90 jours) et suivis sous traitement pendant environ 2 ans. Environ 42% des patients avaient un T-score au col fémoral inférieur à -2,5 et 45% des patients avaient un T-score au col fémoral supérieur à -2,5. Aclasta a été administré une fois par an au moins jusqu'à ce que 211 patients dans la population aient une fracture clinique confirmée. Les taux de vitamine D n'étaient pas mesurés en routine mais une dose de charge en vitamine D (50 000 à 125 000 UI par voie orale ou intra-musculaire) était donnée à la plupart des patients 2 semaines avant la perfusion. Tous les patients ont reçu 1 000 à 1 500 mg de calcium-élément et 800 à 1 200 UI de vitamine D par jour. 95% d'entre eux ont reçu leur perfusion 2 semaines ou plus après intervention sur la fracture. Le délai médian de perfusion était d'environ 6 semaines après l'intervention. Le critère principal d'efficacité était l'incidence des fractures cliniques pendant toute la durée de l'étude.

Effets sur toutes les fractures cliniques

Les taux d'incidence des fractures cliniques sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4 Comparaison des traitements concernant l'incidence des fractures cliniques

Résultat	Aclasta (N=1 065) incidence (%)	Placebo (N=1 062) incidence (%)	Réduction absolue sur l'incidence des fractures en % (IC)	Réduction relative sur l'incidence des fractures en % (IC)
Toute fracture clinique (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3 ; 8,3)	35 (16 ; 50)**
Fracture vertébrale clinique (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5 ; 3,7)	46 (8 ; 68)*
Fracture non vertébrale (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3 ; 5,9)	27 (2 ; 45)*
*p-value < 0,05, **p-value < 0,01				
(1) A l'exclusion des fractures des doigts, des orteils et des os de la face				
(2) Y compris fractures cliniques vertébrales, dorsales et lombaires				

Cette étude n'était pas conçue pour montrer une différence significative sur les fractures de hanche mais une réduction sur les nouvelles fractures de hanche a été observée.

La mortalité toutes causes confondues a été de 10% dans le groupe traité par Aclasta (101 patients) et de 13% dans le groupe traité par placebo (141 patients). Ceci correspond à une réduction de 28% de la mortalité, toutes causes confondues (p=0,01).

L'incidence sur le retard de consolidation de la fracture de hanche a été comparable entre Aclasta (34 [3,2%]) et le placebo (29 [2,7%]).

Effets sur la densité minérale osseuse (DMO)

Dans l'étude HORIZON-RFT, le traitement par Aclasta a significativement augmenté la DMO au fémur total et au col fémoral comparé au placebo, à toutes les mesures. Une augmentation 5,4% au fémur total et de 4,3% au col fémoral a été observé sous Aclasta, en comparaison au placebo durant les 24 mois.

Efficacité clinique chez les hommes

Dans l'étude HORIZON-RFT, 508 hommes ont été randomisés dans l'étude et 185 patients ont eu une évaluation de leur DMO à 24 mois. A 24 mois, une augmentation significative de 3,6% de la DMO du fémur total a été observée chez les patients traités par Aclasta de façon similaire à celle observée dans l'étude HORIZON-PFT chez les femmes ménopausées. L'étude n'était pas conçue pour montrer une réduction sur les fractures cliniques chez les hommes ; l'incidence des fractures cliniques a été de 7,5% chez les hommes traités par Aclasta versus 8,7% chez les hommes sous placebo.

Dans une autre étude réalisée chez les hommes (Etude CZOL446M2308), à 24 mois, le pourcentage d'augmentation de la DMO au rachis lombaire après une perfusion annuelle d'Aclasta était non inférieur à celui observé après une prise hebdomadaire d'alendronate.

Efficacité clinique dans l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale

L'efficacité et la sécurité d'Aclasta dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie orale a été évaluée dans une étude randomisée, multicentrique, en double-aveugle, stratifiée, contrôlée de 833 hommes et femmes âgés de 18 à 85 ans (âge moyen chez les hommes 56,4 ans ; pour les femmes 53,5 ans) traités avec 7,5 mg/jour de prednisone orale (ou équivalent). Les patients ont été stratifiés selon la durée d'utilisation des glucocorticoïdes avant randomisation (< 3 mois versus \geq 3 mois). La durée de l'essai était d'1 an. Les patients ont été randomisés soit dans le groupe Aclasta 5 mg perfusion unique soit dans le groupe risédronate 5 mg/jour par voie orale pendant 1 an. Tous les patients ont reçu une supplémentation de 1000 mg de calcium élément plus 400 à 1000 UI de vitamine D par jour. L'efficacité était démontrée si une non infériorité par rapport au risédronate était montrée à 12 mois séquentiellement au regard du pourcentage de la DMO au rachis lombaire comparé à la normale dans les sous-groupes traitement et prévention respectivement. La majorité des patients a continué à recevoir une corticothérapie durant toute la durée de l'étude.

Effet sur la densité minérale osseuse

L'augmentation de la DMO a été significativement plus importante dans le groupe traité par Aclasta au rachis lombaire et au col fémoral à 12 mois comparé au risédronate (tous $p < 0,03$). Dans le sous-groupe de patients recevant des glucocorticoïdes pendant plus de 3 mois avant la randomisation, Aclasta a augmenté la DMO au rachis lombaire de 4,06% versus 2,71% pour le risédronate (différence moyenne : 1,36% ; $p < 0,001$). Dans le sous-groupe de patients ayant reçu des glucocorticoïdes pendant moins de 3 mois avant la randomisation, Aclasta a augmenté la DMO au rachis lombaire de 2,60% versus 0,64% pour le risédronate (différence moyenne : 1,96% ; $p < 0,001$). L'étude n'était pas conçue pour montrer une réduction sur les fractures cliniques par rapport au risédronate. L'incidence des fractures a été de 8 pour les patients traités par Aclasta versus 7 pour les patients traités par risédronate ($p = 0,8055$).

Efficacité clinique dans le traitement de la maladie de Paget

Aclasta a été étudié chez des hommes et femmes âgés de plus de 30 ans atteints de la maladie de Paget principalement légère à modérée (taux médians de phosphatases alcalines sériques 2,6 à 3,0 fois la limite supérieure de la normale en fonction de l'âge à l'inclusion dans l'étude) et confirmée par radiographies.

L'efficacité d'une perfusion de 5 mg d'acide zolédronique *versus* 30 mg de risédronate par jour pendant 2 mois a été démontrée dans deux essais comparatifs de 6 mois. A 6 mois, Aclasta a montré des taux de réponse et de normalisation des phosphatases alcalines sériques (PAS) de 96% (169/176) et 89% (156/176) comparé à 74% (127/171) et 58% (99/171) pour le risédronate ($p < 0,001$ pour toutes les valeurs).

Avec les résultats regroupés, une diminution équivalente des scores de la sévérité de la douleur et du retentissement fonctionnel a été observée sur 6 mois par rapport à la situation initiale pour Aclasta et le risédronate.

Les patients classés comme répondeurs à la fin de l'étude principale de 6 mois ont été éligibles pour entrer dans la période prolongée de suivi. Sur 143 patients traités par Aclasta, 141 patients ont eu une réponse thérapeutique maintenue après une durée médiane de 18 mois de suivi à partir de la perfusion et sur 107 patients traités par le risédronate, 71 patients ont eu une réponse thérapeutique maintenue. Ceci correspond à une réduction du risque de rechute de 96% pour les patients traités par Aclasta comparativement aux patients traités par risédronate.

L'histologie osseuse a été évaluée 6 mois après le traitement par 5 mg d'acide zolédronique chez 7 patients atteints de la maladie de Paget. Les résultats de la biopsie osseuse ont mis en évidence un os de qualité normale, sans signe d'altération du remodelage osseux et sans signe de défaut de minéralisation. Ces résultats étaient cohérents avec la normalisation du remodelage osseux mise en évidence par les marqueurs biochimiques osseux.

Propriétés pharmacocinétiques

Des perfusions uniques et multiples de 5 et 15 minutes avec 2, 4, 8 et 16 mg d'acide zolédronique chez 64 patients ont généré les données pharmacocinétiques suivantes, qui se sont révélées indépendantes de la dose.

Après l'instauration de la perfusion d'acide zolédronique, les concentrations plasmatiques de la substance active ont augmenté rapidement, atteignant leur pic à la fin de la période de perfusion, suivi d'une diminution rapide inférieure à 10 % du pic après 4 heures et inférieure à 1 % du pic après 24 heures, suivi d'une période prolongée de concentrations très faibles ne dépassant pas 0,1 % des concentrations maximales.

L'acide zolédronique administré par voie intraveineuse est éliminé selon un processus triphasique : disparition biphasique rapide de la circulation systémique, avec des demi-vies $t_{1/2\alpha}$ de 0,24 et $t_{1/2\beta}$ de 1,87 heure, suivie d'une phase d'élimination prolongée avec une demi-vie d'élimination terminale $t_{1/2\gamma}$ de 146 heures. Aucune accumulation de la substance active n'a été observée dans le plasma après l'administration de doses multiples tous les 28 jours. Les phases de distribution précoce (α et β , avec les demi-vies $t_{1/2}$ précisées ci-dessus) reflètent vraisemblablement une absorption rapide dans l'os et une excrétion par voie rénale.

L'acide zolédronique n'est pas métabolisé et est éliminé sous forme inchangée par voie rénale. Au cours des 24 premières heures, 39 ± 16 % de la dose administrée sont récupérés dans les urines, le reste de la dose se liant principalement au tissu osseux. Il est ensuite libéré très lentement du tissu osseux dans la circulation systémique et éliminé par voie rénale. La clairance corporelle totale est de $5,04 \pm 2,5$ l/h, elle est indépendante de la dose et n'est pas influencée par le sexe, l'âge, l'ethnie ou le poids corporel. La variation inter- et intra-sujets de

la clairance plasmatique de l'acide zolédronique a été respectivement de 36 % et de 34 %. L'augmentation de la durée de la perfusion de 5 à 15 minutes a entraîné une diminution de 30 % de la concentration d'acide zolédronique à la fin de la perfusion, mais elle n'a pas eu d'effet sur l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps.

Aucune étude spécifique d'interaction médicamenteuse n'a été conduite avec l'acide zolédronique. L'acide zolédronique n'étant pas métabolisé chez l'homme et la substance ayant peu ou pas d'activité inhibitrice des enzymes du cytochrome P450 par action directe et/ou par un mécanisme irréversible dépendant du métabolisme, il ne devrait pas réduire la clairance métabolique des substances métabolisées par les systèmes enzymatiques du cytochrome P450. L'acide zolédronique n'est pas fortement lié aux protéines plasmatiques (liaison d'environ 43 à 55 %) et la liaison est indépendante de la concentration. Les interactions résultant du déplacement des médicaments à forte liaison protéique sont donc peu probables.

Populations particulières (cf. Posologie et mode d'administration)

La clairance rénale de l'acide zolédronique a été corrélée à la clairance de la créatinine, la clairance rénale représentant 75 ± 33 % de la clairance de la créatinine, avec une valeur moyenne de 84 ± 29 ml/min (extrêmes : 22 ml/min et 143 ml/min) chez les 64 patients étudiés. Les légères augmentations de l'ASC_(0-24h) observées, qui ont été d'environ 30 à 40 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée par rapport aux patients avec une fonction rénale normale, et l'absence d'accumulation du médicament en cas d'administration de doses multiples, quelle que soit la fonction rénale, suggèrent qu'aucun ajustement de la dose d'acide zolédronique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) ou modérée en dessous d'une clairance de la créatinine de 35 ml/min. Les données disponibles dans l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) étant limitées, aucune recommandation posologique ne peut être faite dans cette population.

Données de sécurité préclinique

Toxicité aiguë

La dose intraveineuse unique non létale la plus forte a été de 10 mg/kg de poids corporel chez la souris et de 0,6 mg/kg chez le rat. Dans les études de perfusion unique chez le chien, la dose de 1,0 mg/kg (6 fois l'exposition thérapeutique humaine recommandée sur la base de l'ASC) administrée en 15 minutes a été bien tolérée sans effets rénaux.

Toxicité sub-chronique et chronique

Dans les études de perfusion intraveineuse, la tolérance rénale de l'acide zolédronique a été établie chez des rats ayant reçu 6 perfusions de 15 minutes de 0,6 mg/kg administrées à 3 jours d'intervalle (pour une dose cumulée correspondant à des niveaux d'ASC d'environ 6 fois l'exposition thérapeutique humaine), tandis que cinq perfusions intraveineuses de 15 minutes de 0,25 mg/kg administrées à intervalles de 2 à 3 semaines (pour une dose cumulée équivalant à 7 fois l'exposition thérapeutique humaine) ont été bien tolérées chez le chien. Dans les études de bolus intraveineux, la tolérance des doses a diminué avec la prolongation de la durée de l'étude : les doses de 0,2 et de 0,02 mg/kg par jour ont été bien tolérées pendant 4 semaines respectivement chez le rat et chez le chien, mais des doses de 0,01 mg/kg et 0,005 mg/kg seulement ont bien été tolérées respectivement chez le rat et chez le chien en cas d'administration pendant 52 semaines.

L'administration répétée à plus long terme pour des expositions cumulées dépassant sensiblement l'exposition maximale prévue chez l'homme a entraîné des effets toxicologiques au niveau d'autres organes, notamment des voies digestives et du foie, et au niveau du site d'administration. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue. L'observation la plus fréquente dans les études de doses répétées a consisté en une augmentation du tissu spongieux primaire dans les métaphyses des os longs chez les animaux en phase de croissance à presque toutes les doses, observation reflétant l'activité pharmacologique anti-résorptive du produit.

Toxicité pour la reproduction

Des études de tératologie ont été réalisées dans deux espèces, à chaque fois par administration sous-cutanée. Une tératogénicité a été observée chez le rat aux doses $\geq 0,2$ mg/kg et s'est manifestée par des malformations externes, viscérales et squelettiques. Une dystocie a été observée à la dose la plus faible étudiée chez le rat (0,01 mg/kg de poids corporel). Aucun effet tératogène ou embryofœtal n'a été observé chez le lapin, même si une toxicité maternelle prononcée a été observée à la dose de 0,1 mg/kg en raison de la diminution des taux de calcémie.

Mutagénicité et potentiel carcinogène

L'acide zolédronique ne s'est pas avéré mutagène dans les tests de mutagénicité et les études de carcinogénèse n'ont mis en évidence aucun élément en faveur d'un potentiel carcinogène.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Incompatibilités

Aclasta ne doit pas entrer en contact avec des solutions contenant du calcium. Aclasta ne doit pas être mélangé ou administré par voie intraveineuse avec d'autres médicaments.

Durée de conservation

Flacon non ouvert : 3 ans.

Après ouverture du flacon : 24 heures entre 2°C à 8°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C à 8°C.

Précautions particulières de conservation

Avant ouverture du flacon : Pas de précautions particulières de conservation.

Précautions particulières d'élimination et manipulation

Réservé à l'usage unique. Toute solution non utilisée doit être jetée. Seule une solution limpide, exempte de particules et de coloration doit être utilisée.

Si la solution a été réfrigérée, il faut attendre qu'elle revienne à température ambiante avant de l'administrer. Des conditions d'asepsie doivent être respectées lors de la préparation de la perfusion.

Liste I

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

EU/1/05/308/001 (2005, révisée 26.06.09) ; CIP 365 871-1 : 1 flacon (plastique) de 100 ml (0.05 mg/ml) – boîte de 1 flacon.

Prix : 410,04 euros.

Remb. Séc. Soc. à 65 % dans :

- Le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fractures notamment chez les patientes ayant eu une fracture de l'extrémité supérieure du fémur (ESF) récente secondaire à un traumatisme modéré :
 - chez les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse,
 - en l'absence de fracture, chez les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T-score < -3) ou ayant un T-score \leq -2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture en particulier, un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie \geq 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans).
- Le traitement de l'ostéoporose masculine chez les patients à risque élevé de fractures, notamment chez les patients ayant eu une fracture de l'extrémité supérieure du fémur (ESF) récente secondaire à un traumatisme modéré.
- Le traitement de la maladie de Paget.

Non remboursé à la date du 30 juillet 2009 dans l'indication :

- Traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fractures. (demande d'admission à l'étude).

Agréé Coll.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

REPRESENTANT LOCAL

Novartis Pharma S.A.S

2 et 4, rue Lionel Terray

92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01.55.47.60.00

Information et Communication Médicales : Tél : 01.55.47.66.00

icm.phfr@novartis.com

« Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi "Informatique et Libertés" du 6 janvier 1978 et de ses textes subséquents, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de notre laboratoire ».