

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Aclasta 5 mg solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de 100 ml de solution contient 5 mg d'acide zolédronique (monohydraté).

Chaque ml de la solution contient 0,05 mg d'acide zolédronique (monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion

Solution limpide et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de

- l'ostéoporose post-ménopausique
- l'ostéoporose masculine chez l'adulte

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
- chez les hommes adultes

à risque élevé de fractures.

Traitement de la maladie de Paget chez les adultes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les patients doivent être correctement hydratés avant l'administration d'Aclasta. Cela est particulièrement important pour les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients qui reçoivent un traitement diurétique.

Un apport adapté en calcium et vitamine D est recommandé simultanément à l'administration d'Aclasta.

Ostéoporose

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.

La durée optimale du traitement par bisphosphonates pour l'ostéoporose n'a pas été établie. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement au cas par cas en fonction des bénéfices et des risques potentiels d'Aclasta, particulièrement après 5 ans ou plus de traitement.

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 au moins après l'intervention sur la fracture (voir rubrique 5.1). Chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente, secondaire à un traumatisme modéré, une dose d'attaque de 50 000 à 120 000 UI de vitamine D administrée par voie orale ou par voie intramusculaire est recommandée avant la première injection d'Aclasta.

Maladie de Paget

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. 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 10 jours suivant l'administration d'Aclasta (voir rubrique 4.4).

Répétition du traitement de la maladie de Paget : Il a été observé une période de rémission prolongée chez les patients répondeurs au traitement de la maladie de Paget après l'administration initiale d'Aclasta. La répétition du traitement consiste en une perfusion intraveineuse supplémentaire de 5 mg d'Aclasta à un intervalle d'un an ou plus de l'administration initiale chez les patients pour lesquels il a été observé une rechute. Les données disponibles concernant une répétition de traitement de la maladie de Paget sont limitées (voir rubrique 5.1).

Populations particulières

Patients insuffisants rénaux

Aclasta est contre-indiqué chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 35 ml/min (voir rubriques 4.3 et 4.4).

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 (voir rubrique 5.2).

Personnes âgées (≥ 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.

Population pédiatrique

Aclasta ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants de moins de 5 ans. Les données actuellement disponibles pour les enfants âgés de 5 à 17 ans sont décrites à la rubrique 5.1.

Mode d'administration

Voie intraveineuse

Aclasta est administré voie de perfusion et donné lentement à un taux de perfusion constant. Le temps de la perfusion ne doit pas être inférieur à 15 minutes. Pour des informations sur la perfusion d'Aclasta, voir rubrique 6.6.

Les patients traités par Aclasta doivent recevoir la notice et la carte patient.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à d'autres bisphosphonates ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patients ayant une hypocalcémie (voir rubrique 4.4).
- Insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine < 35 ml/min (voir rubrique 4.4).
- Grossesse ou allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Fonction rénale

L'utilisation d'Aclasta chez des patients présentant une altération sévère de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 35 ml/min) est contre-indiquée, en raison d'un risque plus élevé d'insuffisance rénale dans cette population.

Une altération de la fonction rénale a été observée après l'administration d'Aclasta (voir rubrique 4.8), particulièrement chez les patients présentant une altération rénale préexistante ou d'autres facteurs de risques comme un âge avancé, la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques ou de diurétiques (voir rubrique 4.5) ou en cas de déshydratation survenant après l'administration d'Aclasta. Une altération de la fonction rénale a été observée chez des patients après une administration unique. L'insuffisance rénale nécessitant une dialyse ou ayant une issue fatale est rarement survenue chez les patients présentant une altération de la fonction rénale sous-jacente ou avec un des facteurs de risque décrits ci-dessous.

Les précautions suivantes doivent être prises en compte afin de minimiser le risque d'effets indésirables rénaux.

- La clairance de la créatinine doit être calculée sur la base du poids corporel réel au moyen de la formule de Cockcroft-Gault avant chaque administration d'Aclasta.
- L'élévation transitoire de la créatininémie peut être plus importante chez les patients ayant une altération de la fonction rénale préexistante.
- La surveillance de la créatinine sérique doit être envisagée chez les patients à risque.
- Aclasta doit être utilisé avec précautions lorsqu'il est utilisé de façon concomitante avec des médicaments susceptibles d'altérer la fonction rénale (voir rubrique 4.5).
- Les patients, et en particulier les patients âgés et ceux recevant un traitement diurétique, doivent être correctement hydratés avant l'administration d'Aclasta.
- La dose unique d'Aclasta ne doit pas excéder 5 mg et la durée de la perfusion doit être au minimum de 15 minutes (voir rubrique 4.2).

Hypocalcémie

Une hypocalcémie préexistante doit être traitée par des apports appropriés de calcium et de vitamine D avant l'instauration du traitement par Aclasta (voir rubrique 4.3). 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 (voir rubrique 4.8).

Un apport adapté en calcium et vitamine D est recommandé simultanément à l'administration d'Aclasta. De plus, chez les patients atteints de 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 (voir rubrique 4.2).

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 l'acide zolédronique (voir rubrique 4.8).

Ostéonécrose de la mâchoire

Des ostéonécroses de la mâchoire ont été rapportées après commercialisation chez des patients recevant Aclasta (acide zolédronique) dans le traitement de l'ostéoporose (voir rubrique 4.8).

Le début du traitement ou d'un nouveau cycle de traitement doit être retardé chez les patients atteints de lésions ouvertes, non cicatrisées, des tissus mous de la bouche. Un bilan bucco-dentaire accompagné de soins dentaires préventifs et d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque est recommandé avant le traitement par Aclasta chez les patients présentant des facteurs de risque.

Les éléments suivants doivent être pris en considération lors de l'évaluation des facteurs de risques de développer une ostéonécrose de la mâchoire chez un patient :

- Puissance d'action du médicament inhibiteur de la résorption osseuse (risque plus élevé pour les molécules très puissantes), voie d'administration (risque plus élevé pour l'administration par voie parentérale) et dose cumulée du traitement inhibiteur de la résorption osseuse.
- Cancer, situations de comorbidité (telles que anémie, coagulopathies, infection), tabagisme.
- Traitements concomitants: corticoïdes, chimiothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse, radiothérapie de la tête et du cou.
- Mauvaise hygiène bucco-dentaire, maladie parodontale, prothèses dentaires mal ajustées, antécédents de maladie dentaire, interventions dentaires invasives telles que des extractions dentaires.

Tous les patients doivent être encouragés à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire, à faire effectuer des contrôles dentaires réguliers et à signaler immédiatement tout symptôme buccal tels que la mobilité dentaire, des douleurs ou un gonflement, la non-cicatrisation des plaies ou un écoulement pendant le traitement par l'acide zolédronique. Pendant la durée du traitement, les interventions dentaires invasives doivent être effectuées avec prudence et à distance des injections d'acide zolédronique.

Une prise en charge des patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire doit être mise en place en étroite collaboration entre le médecin traitant et un dentiste ou chirurgien stomatologiste ayant l'expertise des ostéonécroses de la mâchoire. Une interruption temporaire du traitement par l'acide zolédronique doit être considérée jusqu'à résolution du problème et si possible jusqu'à l'atténuation des facteurs de risque qui y contribuent.

L'ostéonécrose du conduit auditif externe

L'ostéonécrose du conduit auditif externe a été rapportée avec les bisphosphonates, surtout en association avec une thérapie à long terme. Les facteurs de risque éventuels d'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou les facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité d'ostéonécrose du conduit auditif externe doit être envisagée chez les patients recevant des bisphosphonates qui présentent des symptômes auditifs, notamment des infections chroniques de l'oreille.

Fractures atypiques du fémur

Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patients traités au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur du dessous du petit trochanter jusqu'au dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certains patients présentent une douleur dans la cuisse ou l'aîne, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire. Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. L'arrêt du traitement par bisphosphonates chez les patients chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée, doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour le patient.

Durant le traitement par bisphosphonates, les patients doivent être informés que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne doit être rapportée et tous les patients présentant de tels symptômes devront être examinés pour rechercher une fracture fémorale atypique.

Réactions de phase aiguë

Des réactions de phase aiguë (RPA) ou symptômes post-administration tels que fièvre, myalgie, symptômes pseudo-grippaux, arthralgie et céphalée ont été observés, la majorité d'entre eux survenant dans les trois jours suivant l'administration d'Aclasta.

Les RPA peuvent parfois être graves ou de durée prolongée. L'incidence des symptômes post-administration peut être réduite grâce à l'administration de paracétamol ou d'ibuprofène peu de temps après l'administration d'Aclasta. Il est également recommandé de reporter le traitement si le patient est cliniquement instable en raison d'une pathologie aiguë et une RPA pourrait être problématique (voir rubrique 4.8).

Général

D'autres médicaments contenant la substance active acide zolédronique sont disponibles pour des indications en oncologie. Les patients traités par Aclasta ne doivent pas être traités de façon concomitante par ces médicaments ni par aucun autre bisphosphonate, étant donné que les effets cumulés de ces médicaments ne sont pas connus.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon de 100 ml d'Aclasta, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Aucune étude d'interaction avec d'autres médicaments n'a été réalisée. L'acide zolédronique n'est pas métabolisé par voie systémique et n'interagit pas avec les enzymes du cytochrome P450 humain *in vitro* (voir rubrique 5.2). 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'acide zolédronique et de médicaments susceptibles d'affecter de manière significative la fonction rénale (par exemple aminosides ou diurétiques susceptibles de provoquer une déshydratation) (voir rubrique 4.4).

Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, l'exposition systémique aux médicaments concomitants principalement excrétés par le rein peut être augmentée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants

Aclasta n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer.

Grossesse

Aclasta est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). 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 (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel sur l'être humain n'est pas connu.

Allaitement

Aclasta est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). L'excrétion de l'acide zolédronique dans le lait maternel est inconnue.

Fertilité

L'acide zolédronique a été étudié chez les rats pour les effets indésirables potentiels sur la fertilité des parents et de la génération F1. Ceci a donné lieu à des effets pharmacologiques exacerbés qui ont été considérés comme liés à l'inhibition du composé responsable de la mobilisation du calcium du squelette, induisant une hypocalcémie pendant ou autour de la période de l'accouchement, un effet de classe des bisphosphonates, une dystocie et une fin anticipée de l'étude. Ainsi, ces résultats empêchent la détermination d'un effet définitif d'Aclasta sur la fertilité chez les humains.

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

Des effets indésirables tels que des vertiges peuvent affecter la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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 : pyrexie (17,1%), myalgie (7,8%), syndrome pseudo-grippal (6,7%), arthralgie (4,8%) et céphalée (5,1%), voir « réactions de phase aiguë » ci-dessous.

Liste tabulée des effets indésirables

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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; 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

<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 bronchospasme, 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> <i>Rare</i>	Diminution de l'appétit Hypophosphatémie
<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>	Hyperémie oculaire
	<i>Peu fréquent</i>	Conjonctivite, douleur oculaire
	<i>Rare</i>	Uvéite, épisclérite, iritis
	<i>Fréquence indéterminée**</i>	Sclérite et panophtalmie
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	<i>Peu fréquent</i>	Vertiges
<i>Affections cardiaques</i>	<i>Fréquent</i>	Fibrillation auriculaire
	<i>Peu fréquent</i>	Palpitations
<i>Affections vasculaires</i>	<i>Peu fréquent</i>	Hypertension, bouffées vasomotrices
	<i>Fréquence indéterminée**</i>	Hypotension (chez les patients présentant des facteurs de risque sous-jacents)
	<i>Peu fréquent</i>	Toux, dyspnée
<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-œsophagien, constipation, sécheresse buccale, oesophagite, douleur dentaire, gastrite [#]
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	<i>Peu fréquent</i>	Eruption cutanée, hyperhidrose, 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 thoraciques musculo-squelettiques, douleurs musculo-squelettiques, raideur articulaire, arthrite, faiblesse musculaire
	<i>Rare</i>	Fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires † (effets indésirables de classe des bisphosphonates)
	<i>Très rare</i>	Ostéonécrose du conduit auditif externe (effets indésirables de la classe des bisphosphonates)
	<i>Fréquence indéterminée**</i>	Ostéonécroses de la mâchoire (voir rubriques 4.4 et 4.8 effets de classe)

<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	<i>Peu fréquent</i> <i>Fréquence indéterminée**</i>	Augmentation de la créatinémie, pollakiurie, protéinurie 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 (voir rubriques 4.4 et 4.8 effets de classe)
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	<i>Très fréquent</i> <i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i> <i>Fréquence indéterminée**</i>	Pyrexie Syndrome pseudo-grippal, frissons, fatigue, asthénie, douleurs, malaise, réaction au site de perfusion Œdème périphérique, soif, réaction inflammatoire aiguë, douleur thoracique d'origine non-cardiaque Déshydratation secondaire à des réactions de phase aiguë (symptômes post-administration tels que pyrexie, vomissements et diarrhées)
<i>Investigations</i>	<i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	Augmentation de la protéine C réactive 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. La fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles.

† Identifié depuis la commercialisation.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Fibrillations auriculaires

Dans l'étude pivot HORIZON-PFT (ostéoporose post-ménopausique) (voir rubrique 5.1), 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.

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 (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 (moins de 2,10 mmol/l) 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 4.2). 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 (voir rubrique 4.2).

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 de la mâchoire ont été rapportés, principalement chez des patients atteints d'un cancer et traités par des médicaments inhibiteurs de la résorption osseuse, dont l'acide zolédronique (voir rubrique 4.4). Au cours d'une vaste étude clinique réalisée chez 7 736 patientes, un cas d'ostéonécrose de la mâchoire a été rapporté chez une patiente traitée par Aclasta et chez une patiente traitée par le placebo. Des cas d'ostéonécroses de la mâchoire ont été rapportés après la commercialisation d'Aclasta.

Réactions de phase aiguë

Le pourcentage global de patients ayant déclaré des réactions de phase aiguë ou des symptômes post-administration (y compris des cas graves) après l'administration d'Aclasta est comme suit (fréquences issues de l'étude sur le traitement de l'ostéoporose post-ménopause): fièvre (18,1%), myalgie (9,4%), symptômes pseudo-grippaux (7,8%), arthralgie (6,8%) et céphalées (6,5%), la majorité d'entre eux survenait dans les 3 premiers jours après l'administration d'Aclasta. La majorité de ces symptômes était de nature légère à modérée et ceux-ci étaient résolus dans les 3 jours suivant leur apparition. L'incidence de ces symptômes diminuait avec les doses annuelles suivantes d'Aclasta. Le pourcentage de patients ayant présenté des événements indésirables était plus faible dans une étude plus restreinte (respectivement 19,5%, 10,4%, 10,7% après la première, deuxième et troisième perfusion) dans laquelle une prophylaxie contre les événements indésirables était utilisée (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour le traitement des pathologies osseuses, bisphosphonates, 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 3 ans (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 (Aclasta) 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 > 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 3 mois ou moins 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 une période de suivi prolongé. Après une durée moyenne de suivi de 3,8 ans à partir de la perfusion initiale, sur 153 patients traités par Aclasta et 115 patients traités par le risédronate inclus dans l'étude d'observation prolongée, la proportion de patients sortis de la phase d'observation prolongée du fait de la nécessité de suivre un nouveau traitement (d'après un jugement clinique) a été plus élevée pour le risédronate (48 patients, ou 41,7%) que pour l'acide zolédronique (11 patients, ou 7,2%). Le délai moyen de sortie de la période d'observation prolongée afin de recevoir un nouveau traitement pour la maladie de Paget a été plus long pour l'acide zolédronique (7,7 ans) que pour le risédronate (5,1 ans).

Six patients pour lesquels une réponse thérapeutique a été observée 6 mois après le traitement par Aclasta, ont de nouveau été traités par Aclasta dans le cadre d'une rechute apparue après une durée moyenne de suivi de 6,5 ans à partir du traitement initial. Cinq des 6 patients, avaient un taux de phosphatases alcalines sériques compris dans l'intervalle de valeurs normales à 6 mois (dernière observation reportée, LOCF).

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.

Population pédiatrique

Une étude randomisée contre placebo, en double-aveugle a été conduite chez des enfants âgés de 5 à 17 ans traités par glucocorticoïdes ayant entraîné une réduction de la densité minérale osseuse (Z-score de la densité minérale osseuse (DMO) du rachis lombaire de -0,5 ou moins) et une fracture de fragilité basse énergie. La population de patients randomisée dans cette étude (population ITT - en intention de traiter) incluait des patients présentant plusieurs sous-types de pathologies rhumatologiques, des maladies inflammatoires de l'intestin, ou une myopathie de Duchenne. Il était prévu d'inclure 92 patients dans l'étude, cependant uniquement 34 patients ont été recrutés et randomisés pour recevoir soit une perfusion intraveineuse de 0,05 mg/kg (max. 5 mg) d'acide zolédronique ou un placebo deux fois par an pendant un an. Tous les patients devaient recevoir une supplémentation de fond en vitamine D et en calcium.

La perfusion d'acide zolédronique a entraîné une augmentation de la différence moyenne du Z-score de la DMO du rachis lombaire selon la méthode des moindres carrés (LS) de 0,41 au 12^e mois par rapport au début de l'étude comparé au placebo (IC à 95%: 0,02 ; 0,81; sur 18 et 16 patients respectivement). Aucun effet sur le Z-score de la DMO du rachis lombaire n'a été mis en évidence après 6 mois de traitement. Au 12^e mois, une réduction statistiquement significative ($p < 0,05$) de trois marqueurs de renouvellement osseux (PINP, BSAP, NTX) a été observée dans le bras acide zolédronique en comparaison au bras placebo. Aucune différence statistiquement significative de la teneur minérale osseuse copropelle n'a été observée entre les patients traités par acide zolédronique versus placebo à 6 ou 12 mois. Il n'existe aucune preuve évidente de lien entre les modifications de la DMO et la prévention des fractures chez les enfants dont le squelette est en croissance.

Aucune nouvelle fracture vertébrale n'a été observée dans le groupe acide zolédronique à comparer aux deux nouvelles fractures dans le groupe placebo.

Les effets indésirables les plus souvent rapportés après la perfusion d'acide zolédronique étaient l'arthralgie (28%), la fièvre (22%), les vomissements (22%), les céphalées (22%), les nausées (17%), la myalgie (17%), la douleur (17%), la diarrhée (11%) et l'hypocalcémie (11%).

Un nombre plus important de patients a rapporté des événements indésirables graves dans le bras acide zolédronique que dans le bras placebo (5 [27,8%] patients versus 1 [6,3%] patient).

Dans l'étude d'extension en ouvert de l'étude principale mentionnée ci-dessus, d'une durée de 12 mois, aucune nouvelle fracture n'a été observée. Cependant, 2 patients, un dans chaque groupe de traitement de l'étude principale (groupe acide zolédronique : 1/9, 11,1% et groupe placebo : 1/14, 7,1%), ont eu une nouvelle fracture vertébrale morphométrique. Aucun fait nouveau de sécurité n'a été identifié.

Les données de sécurité à long-terme ne peuvent être établies à partir de ces études.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Aclasta dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la maladie de Paget, l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures, l'ostéoporose chez les hommes à risque élevé des fractures et la prévention des fractures cliniques après une fracture de hanche chez les hommes et les femmes (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 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.

Distribution

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.

Élimination

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, $39 \pm 16\%$ de la dose administrée sont récupérés dans les urines, le reste de la dose se liant principalement au tissu osseux. Cette absorption dans l'os est fréquente pour tous les bisphosphonates et est vraisemblablement une conséquence de l'analogie structurale avec le pyrophosphate. Comme avec les autres bisphosphonates, le temps de rétention dans l'os de l'acide zolédronique est très long. 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.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Aucune étude d'interaction avec d'autres médicaments n'a été réalisée 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 (voir rubrique 4.2)

Insuffisance rénale

La clairance rénale de l'acide zolédronique a été corrélée à la clairance de la créatinine, la clairance rénale représentant $75 \pm 33\%$ 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. L'utilisation d'Aclasta chez des patients présentant une altération sévère de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 35 ml/min) est contre-indiquée, en raison d'un risque plus élevé d'insuffisance rénale dans cette population.

5.3 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.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Citrates de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament 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.

6.3 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.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
Pour les conditions de conservation du médicament après la première ouverture, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en plastique transparent (polymère cyclooléfinique) de 100 ml de solution fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutyle recouvert de fluoro-polymère et une capsule flip off en aluminium/polypropylène.

Aclasta est présenté en boîte d'un flacon comme conditionnement unitaire, et en conditionnement multiple composé de cinq boîtes contenant chacune un flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Réservé à l'usage unique.

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.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/05/308/001

EU/1/05/308/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15 avril 2005

Date de dernier renouvellement : 19 janvier 2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>