

Mai 2008

Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique ACLASTA® - Novartis Europharm LTD

Dénomination

ACLASTA 5 mg, solution pour perfusion

Substance active

Acide zolédronique

Statut d'enregistrement

Procédure centralisée (Rapporteur/Co-rapporteur : Suède/Islande)

AMM : 15 avril 2005 dans le traitement de la maladie de Paget

Date de Commercialisation en France : 3 avril 2006

Nouvelle indication dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fractures : autorisée le 3 octobre 2007 – Inscription au remboursement le 30/04/2008

Indications, contre-indications et posologie

L'acide zolédronique est un inhibiteur de la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes appartenant à la classe des bisphosphonates azotés. Depuis 2005, Aclasta® est indiqué, chez l'adulte, dans le traitement de la maladie de Paget ; la dose recommandée est une unique perfusion intraveineuse de 5 mg d'acide zolédronique. Aclasta® est uniquement prescrit par des médecins expérimentés dans le traitement de cette pathologie.

Depuis octobre 2007, Aclasta® peut être prescrit chez les patientes ménopausées à risque élevé de fractures, dans le traitement de l'ostéoporose. Dans cette nouvelle indication, la dose recommandée est d'une perfusion intraveineuse de 5 mg, une fois par an. La durée de la perfusion ne doit pas être inférieure à 15 minutes. Comme dans le traitement de la maladie de Paget, avant l'administration d'Aclasta® : la créatininémie doit être mesurée, les patientes doivent être correctement hydratées, ceci vaut d'autant plus pour les patientes âgées ou recevant un traitement diurétique. Un apport adapté en calcium et en vitamine D est recommandé simultanément à l'administration d'acide zolédronique.

Aclasta® reste contre-indiqué chez les patients présentant une hypocalcémie. Avant l'instauration du traitement, une telle carence doit être traitée par des apports suffisants en calcium et en vitamine D. De même, il conviendra de traiter les autres troubles du métabolisme des minéraux (ex : hypoparathyroïdie). L'utilisation d'Aclasta® n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 40 ml/min en raison d'une expérience clinique limitée dans cette population.

Profil de sécurité d'emploi

Le profil de sécurité d'emploi d'Aclasta® dans l'ostéoporose post-ménopausique (OPM) a été principalement évalué au cours d'une étude pivot menée chez 7736 femmes ménopausées. Près de 3 900 femmes âgées de 65 à 89 ans présentant une OPM et recevant une supplémentation quotidienne en calcium et en vitamine D, ont reçu de l'acide zolédronique ; environ 80% d'entre elles ont reçu 3 doses.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des réactions liées à la perfusion à type de symptômes pseudo-grippaux à type (fièvre, myalgies, céphalées et arthralgies). D'intensité légère à modérée, ils surviennent généralement dans les 3 jours suivant l'administration d'Aclasta® et disparaissent rapidement ; ils peuvent être réduits par la prise, peu après la perfusion, de paracétamol ou d'ibuprofène. Leur incidence diminue avec les perfusions successives d'Aclasta®.

Les autres effets, moins fréquents et communs à la classe pharmacologique des bisphosphonates, sont :

- des douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires, qui dans de rares cas, peuvent s'avérer sévères et invalidantes,
- une hypocalcémie, qui survient toutefois moins souvent chez les femmes ménopausées ostéoporotiques (0,2% dans l'étude pivot) que chez les patients atteints de la maladie de Paget (1%).
- une augmentation de la créatininémie, généralement transitoire, et survenant dans les 9 à 11 jours suivant la perfusion. Dans de rares cas, une insuffisance rénale a été observée, en particulier chez les patients présentant une altération rénale préexistante ou des facteurs de risque supplémentaires (ex. chimiothérapie anticancéreuse).

En raison du risque rénal, la prudence est requise en cas d'administration concomitante de médicaments susceptibles d'affecter de manière significative la fonction rénale (ex : aminosides ou diurétiques).

- des cas d'ostéonécrose de la mâchoire, ont été rapportés principalement chez des patients atteints de pathologie maligne recevant une chimiothérapie et des corticoïdes. La plupart des cas rapportés ont été associés à des interventions dentaires ; plusieurs présentaient des signes d'infection localisée, y compris une ostéomyélite.

Chez les patients devant être traités par Aclasta®, il est recommandé de réaliser un bilan bucco-dentaire suivi des soins dentaires nécessaires avant l'instauration du traitement, ce dernier ne devant toutefois pas être retardé chez les patientes à risque élevé de fractures. Il est également préconisé d'effectuer un suivi bucco-dentaire au moindre symptôme bucco-dentaire ou, comme recommandé dans la population générale au minimum, au minimum une fois par an (cf. recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates, <http://afssaps.sante.fr/hm/10/filltrpsc/lp071203.pdf>)

A ce jour, certains risques ne peuvent pas totalement être exclus :

- le risque cardiovasculaire, avec notamment la survenue de fibrillation auriculaire chez des patients traités par Aclasta®. Dans l'étude pivot, le taux de fibrillation auriculaire classée comme événement indésirable grave a été de 1,3 % (51/3862) dans le groupe Aclasta® et de 0,6 % (22/3852) dans le groupe placebo.
- le risque d'ostéonécrose aseptique (autre que de la mâchoire) et de fracture non consolidée.

En raison de l'insuffisance de données dans ces populations, Aclasta® ne doit pas être utilisé chez les sujets de moins de 18 ans, les sujets insuffisants rénaux et hépatiques et chez les femmes enceintes ou qui allaitent (contre-indication stricte).

Mesures mises en place dans le cadre du plan de gestion de risque (PGR)

Le PGR européen, en complément de la pharmacovigilance classique, comprend :

1/ la mise en place de plusieurs études :

- une extension (randomisée, double aveugle, multicentrique) de l'étude pivotale afin d'évaluer, chez environ 3 000 patientes américaines ménopausées ostéoporotiques, la sécurité d'emploi à long-terme (entre 6 et 9 ans) de l'acide zolédronique.
- une étude conduite à partir de bases de données scandinaves (Danemark, Suède, Norvège) visant à comparer annuellement sur 5 ans, les incidences des événements indésirables osseux/squelettiques et cardiovasculaires survenant chez des femmes ménopausées ostéoporotiques selon qu'elles sont traitées par Aclasta® ou qu'elles reçoivent un bisphosphonate par voie orale.
- une étude d'utilisation, réalisée à partir de bases de données médicales, afin de déterminer les pratiques de prescription dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique et leur conformité au RCP. Elle sera conduite deux fois par an dans plusieurs pays européens, dont la France.
- un suivi prospectif de 300 patients atteints de la maladie de Paget et traités par acide zolédronique, mené aux États-Unis, visant à évaluer l'adhésion des prescripteurs et des patients sensibilisés aux mesures de suppléments calcique et vitaminique D

2/ la mise à disposition de documents d'information sur le bon usage d'Aclasta® chez la femme ménopausée ostéoporotique : plaquette à l'attention des professionnels de santé et document questions/réponses à destination des patientes. Les documents correspondants ont été validés par l'Afssaps.

En complément du PGR européen, en France, Aclasta® est intégré à l'enquête nationale de pharmacovigilance sur les bisphosphonates, mise en place par l'Afssaps.

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à la prise d'Aclasta® doit être déclaré par les professionnels de santé au CRPV de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.sante.fr, ou dans le Dictionnaire Vidal).

Lien avec le RCP :

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/aclasta/H-595-PI-fr.pdf>

Lien avec l'EPAR (European Public Assessment Report) :

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/aclasta/aclasta.htm>

Ont participé à la rédaction de la fiche :

V. Bacquet, N. Deleau, A. Tricotel, I. Yoldjian et L. Zanetti (Afssaps)