

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bondronat 2 mg solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de 2 ml de solution à diluer pour perfusion contient 2 mg d'acide ibandronique (sous forme sodique monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.
Solution transparente, incolore

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Bondronat est indiqué chez l'adulte pour :

- Prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, complications osseuses nécessitant une radiothérapie ou une chirurgie) chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses
- Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs avec ou sans métastases

4.2 Posologie et mode d'administration

Les patients traités par Bondronat doivent recevoir la notice et la carte de rappel du patient.

Le traitement par Bondronat doit être initié seulement par des médecins ayant l'expérience de la prise en charge des cancers.

Posologie

Prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses

La dose recommandée pour la prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses est de 6 mg par voie intraveineuse administré toutes les 3 à 4 semaines. La dose doit être perfusée pendant au moins 15 minutes.

Une durée de perfusion plus courte (c'est-à-dire 15 minutes) doit être pratiquée uniquement chez les patients présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère. Il n'y a pas de donnée disponible décrivant l'utilisation d'une durée de perfusion plus courte chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min. Les prescripteurs doivent se référer au paragraphe *Insuffisants rénaux* (voir rubrique 4.2) pour connaître les recommandations sur la posologie et l'administration de Bondronat chez ces patients.

Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs

Avant le traitement par Bondronat, le patient doit être correctement hydraté au besoin avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). La sévérité de l'hypercalcémie et le type de tumeur

doivent être pris en compte. En général, les patients présentant des métastases osseuses ostéolytiques nécessitent des doses inférieures à celles des patients présentant une hypercalcémie d'origine humorale. Chez la plupart des patients ayant une hypercalcémie sévère (calcémie corrigée en fonction de l'albumine* ≥ 3 mmol/l ou ≥ 12 mg/dl), la posologie est de 4 mg en dose unique. Chez les patients ayant une hypercalcémie modérée (calcémie corrigée en fonction de l'albumine < 3 mmol/l ou < 12 mg/dl), la posologie efficace est de 2 mg. La posologie la plus élevée utilisée au cours des essais cliniques était de 6 mg, mais cette posologie n'apporte pas de bénéfice supplémentaire en termes d'efficacité.

*Remarque : la calcémie corrigée en fonction de l'albumine est calculée comme suit :

Calcémie corrigée en fonction de l'albumine (mmol/l) = calcémie (mmol/l) - [0,02 x albumine (g/l)] + 0,8

OU

Calcémie corrigée en fonction de l'albumine (mg/dl) = calcémie (mg/dl) + 0,8 x [4 - albumine (g/dl)]

Pour convertir la calcémie corrigée en fonction de l'albumine de mmol/l en mg/dl, multiplier par 4.

Dans la plupart des cas, une calcémie élevée peut être ramenée à la normale en l'espace de 7 jours. Le délai médian de rechute (retour de la calcémie corrigée en fonction de l'albumine à une valeur supérieure à 3 mmol/l) était de 18 à 19 jours aux doses de 2 et 4 mg. Le délai médian de rechute était de 26 jours pour une dose de 6 mg.

Un nombre limité de patients (50 patients) a reçu une seconde perfusion pour hypercalcémie. En cas d'hypercalcémie récidivante ou d'efficacité insuffisante, il est possible de renouveler le traitement.

La solution Bondronat à diluer pour perfusion doit être administrée en perfusion intraveineuse sur 2 heures.

Populations particulières

Insuffisants hépatiques

Aucune modification de la posologie n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisants rénaux

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ($50 \leq \text{CLcr} < 80$ mL/min). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ mL/min) ou sévère ($\text{CLcr} < 30$ mL/min), et atteints d'un cancer du sein et de métastases osseuses, traités pour la prévention des complications osseuses, les recommandations de posologie décrites ci-dessous doivent être suivies (voir rubrique 5.2):

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie	Volume de perfusion ¹ et Durée de perfusion ²
≥ 50 CLcr < 80	6 mg (6 ml de solution à diluer pour perfusion)	100 ml sur 15 minutes
≥ 30 Clcr < 50	4 mg (4 ml de solution à diluer pour perfusion)	500 ml sur 1 heure
< 30	2 mg (2 ml de solution à diluer pour perfusion)	500 ml sur 1 heure

¹ Solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou solution de glucose à 5 %

² Administration toutes les 3-4 semaines

Une durée de perfusion de 15 minutes n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'un cancer avec une clairance de la créatinine < 50 ml/min.

Personnes âgées (>65 ans)

Aucune modification de la posologie n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de Bondronat chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Le contenu du flacon doit être utilisé comme suit :

- Prévention des complications osseuses : le contenu du flacon doit être ajouté à 100 ml de solution isotonique de chlorure de sodium ou à 100 ml de solution de dextrose à 5% et doit être perfusé pendant au moins 15 minutes. Voir également la rubrique ci-dessus pour la posologie chez les insuffisants rénaux.
- Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs : le contenu du flacon doit être ajouté à 500 ml de solution isotonique de chlorure de sodium ou à 500 ml de solution de dextrose à 5% et doit être perfusé pendant 2 heures.

Exclusivement à usage unique. Seule une solution limpide exempte de particules doit être utilisée. La solution Bondronat à diluer pour perfusion doit être administrée en perfusion intraveineuse. Il faut veiller à ne pas administrer la solution Bondronat à diluer pour perfusion par voie intra-artérielle ou péri-veineuse car cela est susceptible de causer des lésions tissulaires.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Hypocalcémie

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Patients présentant des troubles du métabolisme osseux et minéral

L'hypocalcémie et les autres troubles du métabolisme osseux et minéral doivent être efficacement traités avant de débiter le traitement des métastases osseuses par Bondronat.

Il est important d'assurer à tous les patients des apports adaptés en calcium et en vitamine D. Les patients doivent recevoir un supplément de calcium et/ou de vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants.

Réaction/Choc anaphylactique

Des cas de réaction/choc anaphylactique, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par l'acide ibandronique par voie intraveineuse.

Lorsque Bondronat est administré par voie intraveineuse, une assistance médicale adaptée et des mesures de surveillance doivent être accessibles rapidement. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction d'hypersensibilité/allergique sévère, l'injection doit être arrêtée immédiatement et un traitement approprié instauré.

Ostéonécrose de la mâchoire

Depuis la commercialisation, des ostéonécroses de la mâchoire (ONM) ont été très rarement rapportées chez les patients recevant Bondronat dans des indications en oncologie (voir rubrique 4.8).

L'instauration du traitement ou d'un nouveau cycle de traitement doit être retardée chez les patients présentant des lésions des tissus mous non cicatrisées dans la bouche.

Un examen bucco-dentaire avec des soins dentaires préventifs et une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque sont recommandés avant d'initier un traitement par Bondronat chez les patients présentant des facteurs de risque.

Les facteurs de risque suivants doivent être pris en considération lors de l'évaluation du risque de développer une ONM chez un patient :

- Puissance d'action du médicament inhibiteur de la résorption osseuse (risque plus élevé lorsque le composé est très puissant), voie d'administration (risque plus élevé lors d'une administration parentérale) et dose cumulée de traitement inhibiteur de la résorption osseuse.
- Cancer, présence de comorbidités (telles qu'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 les extractions dentaires.

Tous les patients doivent être encouragés à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire, à effectuer des contrôles dentaires réguliers et à signaler immédiatement tout symptôme tel que mobilité dentaire, douleur ou gonflement, non-cicatrisation de plaies ou écoulement au cours d'un traitement par Bondronat. Pendant la durée du traitement, les interventions dentaires invasives doivent être effectuées avec prudence et à distance de l'administration de Bondronat.

La prise en charge des patients qui développent une ONM doit être mise en place en étroite collaboration entre le médecin traitant et un dentiste, stomatologue ou chirurgien maxillo-facial ayant une expertise dans l'ONM. Une interruption temporaire du traitement par Bondronat doit être envisagée jusqu'à résolution complète de l'ONM et réduction des facteurs de risque lorsque cela est possible.

Ostéonécrose du conduit auditif externe

L'ostéonécrose du conduit auditif externe a été rapportée pour les bisphosphonates, surtout en association avec une thérapie à long terme. Les facteurs de risque possibles de l'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou des facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité de survenue d'une 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 complète. 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 (voir rubrique 4.8).

Fractures atypiques d'autres os longs

Des fractures atypiques d'autres os longs, tels que le cubitus et le tibia, ont également été rapportées chez des patients recevant un traitement à long terme. Comme pour les fractures fémorales atypiques, ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou nul et certains patients ressentent une douleur prodromique avant de présenter une fracture complète. En cas de fracture du cubitus, cela peut être associé à une charge de stress répétitive associée à l'utilisation à long terme d'aides à la marche (voir rubrique 4.8).

Insuffisants rénaux

Les études cliniques n'ont pas mis en évidence de détérioration de la fonction rénale lors d'un traitement au long cours par Bondronat. Néanmoins, en fonction de l'état clinique du patient, la fonction rénale, la calcémie, la phosphatémie et la magnésémie doivent être surveillées chez les patients traités par Bondronat (voir rubrique 4.2).

Insuffisants hépatiques

En l'absence de données cliniques, des recommandations posologiques ne peuvent être données chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

Insuffisants cardiaques

L'hyperhydratation doit être évitée chez les patients présentant un risque d'insuffisance cardiaque.

Patients ayant une hypersensibilité connue à d'autres bisphosphonates

La prudence est recommandée chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux autres bisphosphonates.

Excipients à effet notoire

Bondronat est essentiellement sans sodium.

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

Les interactions métaboliques sont jugées improbables dans la mesure où l'acide ibandronique n'inhibe pas les principales isoenzymes hépatiques humaines du cytochrome P450 et où il ne s'est pas non plus révélé inducteur du système du cytochrome P450 hépatique chez le rat (voir rubrique 5.2). L'acide ibandronique est éliminé uniquement par excrétion rénale et il ne subit aucune biotransformation.

La prudence est conseillée lorsque des bisphosphonates sont administrés en même temps que des aminosides, les deux substances étant susceptibles d'abaisser les taux sériques calciques pour des périodes prolongées. D'autre part, il faut veiller à l'existence éventuelle d'une hypomagnésémie simultanée.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation de l'acide ibandronique chez la femme enceinte. Les études chez le rat ont révélé une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu. Par conséquent, Bondronat ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si l'acide ibandronique est excrété dans le lait maternel. Les études menées chez des rates allaitant ont démontré la présence de faibles quantités d'acide ibandronique dans le lait après administration intraveineuse. Bondronat ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

Fécondité

Il n'existe pas de données sur les effets de l'acide ibandronique chez l'homme. Lors des études de reproduction menées chez le rat par voie orale, l'acide ibandronique a diminué la fécondité. Lors des

études menées chez le rat par voie intraveineuse, l'acide ibandronique a diminué la fécondité à des doses quotidiennes élevées (voir rubrique 5.3).

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

Compte tenu du profil pharmacocinétique, pharmacodynamique et des effets indésirables rapportés, on ne s'attend pas à ce que Bondronat ait un effet même négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables rapportés les plus graves sont réaction/choc anaphylactique, fractures atypiques du fémur, ostéonécrose de la mâchoire et inflammation oculaire (voir paragraphe « Description des effets indésirables sélectionnés » et rubrique 4.4).

Le traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs est associé le plus fréquemment à une augmentation de la température. Moins fréquemment, une calcémie abaissée jusqu'à des valeurs inférieures à la normale (hypocalcémie) est rapportée.

Dans la majorité des cas aucun traitement spécifique n'est nécessaire, les symptômes disparaissant après quelques heures/jours.

Dans la prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses, le traitement est associé le plus fréquemment à une asthénie suivie d'une hausse de la température corporelle et de céphalées.

Liste des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables issus des études pivots de phase III (traitement de l'hypercalcémie d'origine tumorale: 311 patients traités par Bondronat 2 mg ou 4 mg; prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses: 152 patients traités par Bondronat 6 mg), et de l'expérience depuis la commercialisation.

Les effets indésirables sont listés par classe de système d'organes et catégorie de fréquence selon la classification MedRA. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $<1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $<1/1\ 000$), très rare ($<1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Effets indésirables rapportés lors d'une administration intraveineuse de Bondronat

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	Infection	Cystite, vaginite, candidose orale			
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées		Néoplasme cutané bénin			
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie, trouble de la crase sanguine			
Affections du				Hypersensibilité†,	Exacerbation

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
système immunitaire				bronchospasme†, œdème de Quincke† Réaction / choc anaphylactique†* *	d'asthme
Affections endocriniennes	Troubles parathyroïdiens				
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypocalcémie**	Hypophosphatémie			
Affections psychiatriques		Troubles du sommeil, anxiété, humeur labile			
Affections du système nerveux	Céphalées, vertige, dysgueusie (altération du goût)	Troubles cérébrovasculaires, lésion nerveuse radiculaire, amnésie, migraine, névralgie, hypertonie, hyperesthésie, paresthésie péri-buccale, parosmie			
Affections oculaires	Cataracte		Inflammation oculaire †**		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Surdité			
Affections cardiaques	Bloc de branche	Ischémie myocardique, troubles cardiovasculaires, palpitations			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Pharyngite	�d�me pulmonaire, stridor			
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, vomissements dyspepsie, douleur gastro-	Gastro-entérite, dysphagie, gastrite, ulcération buccale, chéilite			

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
	intestinale, affection dentaire				
Affections hépatobiliaires		Lithiase biliaire			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Trouble cutané, ecchymoses	Rash, alopecie		Syndrome de Stevens-Johnson†, érythème polymorphe†, dermatite bulleuse†	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthrose, myalgie, arthralgie, atteinte articulaire		Fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires †	Ostéonécrose de la mâchoire †** Ostéonécrose du conduit auditif externe (effet de classe des bisphosphonates) †	Fractures atypiques des os longs autres que le fémur
Affections du rein et des voies urinaires		Rétention urinaire, kyste rénal			
Affections des organes de reproduction et du sein		Douleur pelvienne			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre, syndrome pseudo-grippal, œdème périphérique, asthénie, polydipsie	Hypothermie			
Investigations	Augmentation des Gamma-GT, augmentation de la créatinine	Augmentation des phosphatases alcalines, perte de poids			
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Lésion, douleur au site d'injection			

** Se reporter aux informations complémentaires ci-dessous

† Identifiés depuis la commercialisation

Description des effets indésirables sélectionnés

Hypocalcémie

La diminution de l'excrétion rénale de calcium s'accompagne fréquemment d'une baisse des taux sériques de phosphates qui, cependant, ne nécessite pas de traitement. La calcémie peut être abaissée jusqu'à des valeurs inférieures à la normale.

Syndrome pseudo-grippal

Un syndrome pseudo-grippal avec de la fièvre, des frissons, des douleurs au niveau des os et/ou des muscles a été rapporté. Dans la majorité des cas aucun traitement spécifique n'a été nécessaire, les symptômes ayant disparu après quelques heures/jours.

Ostéonécrose de la mâchoire

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés, principalement chez des patients atteints de cancer traités par des médicaments inhibiteurs de la résorption osseuse, tels que l'acide ibandronique (voir rubrique 4.4). Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés avec l'acide ibandronique depuis sa commercialisation.

Fractures fémorales subtrochantériennes et diaphysaires atypiques

Bien que la physiopathologie soit incertaine, les données d'études épidémiologiques suggèrent un risque accru de fractures fémorales subtrochantériennes et diaphysaires atypiques avec un traitement à long terme par bisphosphonates pour l'ostéoporose post-ménopausique, en particulier au-delà de trois à cinq ans d'utilisation. Le risque absolu de fractures subtrochantériennes et diaphysaires atypiques des os longs (effet indésirable de la classe bisphosphonate) reste très faible.

Inflammation oculaire

Des cas d'inflammation oculaire tels qu'uvéïte, épisclérite et sclérite ont été rapportés avec l'acide ibandronique. Dans certains cas, ces événements ne se sont résolus qu'à l'arrêt du traitement par l'acide ibandronique.

Réaction/Choc anaphylactique

Des cas de réaction/choc anaphylactique, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par l'acide ibandronique par voie intraveineuse.

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

A ce jour aucun cas d'intoxication aiguë par La solution Bondronat à diluer pour perfusion n'a été rapporté. Etant donné que des études précliniques utilisant des doses élevées ont révélé les reins et le foie comme organes-cibles de la toxicité, la surveillance des fonctions rénale et hépatique s'impose. Toute hypocalcémie avec symptômes cliniques est à corriger par l'administration intraveineuse de gluconate de calcium.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour le traitement des maladies osseuses, bisphosphonate, Code ATC : M05BA06

L'acide ibandronique appartient au groupe des composés bisphosphonates agissant spécifiquement sur l'os. Leur action sélective sur le tissu osseux découle de la grande affinité des bisphosphonates pour les constituants minéraux osseux. Les bisphosphonates agissent par inhibition de l'activité des ostéoclastes, bien que le mécanisme exact de leur action ne soit pas encore éclairci.

In vivo, l'acide ibandronique prévient la perte osseuse induite expérimentalement par l'inhibition des fonctions gonadiques, les rétinoïdes, les tumeurs ou les extraits tumoraux. L'inhibition de la résorption endogène de l'os a également été documentée par des études cinétiques au ⁴⁵Ca et par le relargage de tétracycline radioactive préalablement incorporée dans le squelette.

Des doses d'acide ibandronique considérablement plus élevées que les doses pharmacologiquement actives n'ont eu aucun effet sur la minéralisation osseuse.

La résorption osseuse due aux pathologies malignes se caractérise par une ostéolyse osseuse excessive qui n'est pas compensée par une ostéoformation appropriée. L'acide ibandronique inhibe sélectivement l'activité ostéoclastique, réduisant ainsi la résorption osseuse et donc les complications squelettiques de la pathologie maligne.

Études cliniques dans l'hypercalcémie induite par des tumeurs

Les études cliniques dans l'hypercalcémie d'étiologie maligne ont démontré que l'action inhibitrice de l'acide ibandronique sur l'ostéolyse d'origine tumorale et spécifiquement sur l'hypercalcémie d'origine tumorale, est caractérisée par une baisse de la calcémie et de l'excrétion urinaire de calcium.

Dans l'intervalle thérapeutique recommandé, les taux de réponse suivants et intervalles de confiance ci-dessous ont été démontrés lors d'essais cliniques chez les patients ayant une calcémie de base corrigée en fonction de l'albumine $\geq 3,0$ mmol/l et une hydratation correcte.

Dose d'acide ibandronique	% de patients répondeurs	Intervalle de confiance à 90%
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Chez ces patients et à ces posologies, le délai médian pour normaliser la calcémie était de 4 à 7 jours. Le délai médian de rechute (retour de la calcémie corrigée en fonction de l'albumine au dessus de 3,0 mmol/l) était de 18 à 26 jours.

Études cliniques dans la prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses

Les études cliniques conduites chez des patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses ont montré une inhibition dose dépendante de l'ostéolyse, basée sur les marqueurs de la résorption osseuse, ainsi qu'un effet dose dépendant sur les événements osseux.

La prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses par Bondronat 6 mg par voie intraveineuse a été évaluée dans un essai de phase III, randomisé, contrôlé versus placebo, d'une durée de 96 semaines. Les patientes atteintes de cancer du sein et de métastases osseuses confirmées radiologiquement ont été randomisées pour recevoir soit un placebo (158 patientes) soit Bondronat 6 mg (154 patientes). Les résultats de cet essai sont résumés ci-dessous.

Critère principal d'efficacité

Le principal critère de jugement de l'essai a été le taux de morbidité osseuse par période (SMPR). Ce critère composite a inclus les événements osseux (SRE) suivants :

- Radiothérapie osseuse pour le traitement des fractures/menaces de fracture
- Chirurgie osseuse pour traitement de fractures
- Fractures vertébrales
- Fractures non vertébrales

L'analyse du SMPR a été ajustée en fonction du temps et a pris en compte le fait qu'un ou plusieurs événements survenant pendant une période unique de 12 semaines pouvaient être potentiellement reliés. Pour l'analyse, les événements multiples ont donc été comptabilisés une seule fois. Les données de cette étude ont mis en évidence un avantage significatif de Bondronat 6 mg par voie intraveineuse par rapport au placebo en termes de réduction des SRE, mesurée d'après le SMPR ajusté en fonction du temps ($p = 0,004$). Par rapport au groupe placebo, le nombre de SRE a également significativement diminué et le risque de SRE a été réduit de 40 % (risque relatif : 0,6, $p = 0,003$) dans le groupe Bondronat 6 mg. Le Tableau 2 résume les résultats concernant l'efficacité.

Tableau 2 Résultats concernant l'efficacité (patientes atteintes de cancer du sein avec métastase osseuse)

	Ensemble des événements osseux (SRE)		
	Placebo n = 158	Bondronat 6 mg n = 154	Valeur de p
SMPR (par patiente-année)	1,48	1,19	$p = 0,004$
Nombre d'événements (par patiente)	3,64	2,65	$p = 0,025$
Risque relatif de SRE	-	0,60	$p = 0,003$

Critères secondaires d'efficacité

Par comparaison au placebo, Bondronat 6 mg par voie intraveineuse a entraîné une amélioration statistiquement significative du score de douleur osseuse. Pendant toute la durée de l'étude, le score de la douleur est resté constamment inférieur à la valeur initiale, il s'est accompagné d'une diminution significative de la consommation d'antalgiques. La détérioration de la qualité de vie a été significativement inférieure chez les patientes traitées par Bondronat comparé aux patientes sous placebo. Le Tableau 3 résume les résultats concernant les critères secondaires d'efficacité.

Tableau 3 Résultats concernant les critères secondaires d'efficacité (patientes atteintes de cancer du sein avec métastase osseuse)

	Placebo n = 158	Bondronat 6 mg n = 154	Valeur de p
Douleur osseuse *	0,21	-0,28	$P < 0,001$
Consommation d'antalgiques *	0,90	0,51	$p = 0,083$
Qualité de vie*	-45,4	-10,3	$p = 0,004$

* Modification moyenne entre la valeur initiale et la dernière évaluation.

Chez les patientes traitées par Bondronat, les marqueurs urinaires de la résorption osseuse (pyridinoline et désoxypyridinoline) ont nettement diminué, de façon statistiquement significative par rapport au placebo.

La tolérance de Bondronat administré par perfusion de 15 minutes a été comparée à celle rapportée avec une perfusion de 1 heure, au cours d'une étude incluant 130 patients atteints de cancer du sein métastatique. Aucune différence n'a été observée sur les paramètres de la fonction rénale. Le profil général des effets indésirables de l'acide ibandronique après une perfusion de 15 minutes était comparable au profil connu d'une perfusion administrée sur une période plus longue et aucun nouveau signal de tolérance lié à la durée de perfusion de 15 mn n'a été identifié.

Une durée de perfusion de 15 minutes n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'un cancer avec une clairance de la créatinine < 50 ml/min.

Population pédiatrique (voir rubriques 4.2 et 5.2)

La tolérance et l'efficacité de Bondronat chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après une perfusion de 2 heures de 2, 4 et 6 mg la pharmacocinétique de l'acide ibandronique est linéaire

Distribution

Après passage systémique, l'acide ibandronique se lie rapidement à l'os ou est excrété dans les urines. Chez l'homme, le volume de distribution terminal apparent est d'au moins 90 litres et la fraction de dose atteignant l'os est estimée à 40-50 % de la dose circulante. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 87 % aux doses thérapeutiques, et donc les interactions avec d'autres médicaments par déplacement sont peu probables.

Biotransformation

Aucun métabolisme de l'acide ibandronique n'a été mis en évidence, ni chez l'animal ni chez l'homme.

Élimination

La fourchette des demi-vies apparentes observées est large et dépend de la dose et de la sensibilité de la méthode de dosage, mais la demi-vie terminale apparente est généralement comprise entre 10 et 60 heures. Toutefois, les concentrations plasmatiques précoces baissent rapidement pour atteindre 10 % des concentrations maximales en l'espace respectivement de 3 et 8 heures après administration intraveineuse et orale. Il n'a pas été observé d'accumulation systémique lorsque l'acide ibandronique a été administré par voie intraveineuse une fois toutes les 4 semaines pendant 48 semaines aux patients ayant des métastases osseuses.

La clairance totale de l'acide ibandronique est faible, avec des valeurs moyennes comprises entre 84 et 160 ml/min. La clairance rénale (environ 60 ml/min chez des femmes ménopausées en bonne santé) représente 50 à 60 % de la clairance totale et elle est liée à la clairance de la créatinine. La différence entre la clairance totale apparente et la clairance rénale est censée refléter l'absorption osseuse.

La voie de sécrétion ne semble pas inclure de systèmes de transport acides ou basiques connus impliqués dans l'excrétion d'autres substances actives. De plus, l'acide ibandronique n'inhibe pas les principales isoenzymes hépatiques humaines du cytochrome P450 et il n'est pas inducteur du système du cytochrome P450 hépatique chez le rat.

Pharmacocinétique chez les populations particulières

Sexe

La biodisponibilité et la pharmacocinétique de l'acide ibandronique sont similaires chez l'homme et chez la femme.

Race

Aucune différence inter-ethnique cliniquement pertinente n'a été mise en évidence entre les Asiatiques et les Caucasiens en ce qui concerne la pharmacocinétique de l'acide ibandronique. Très peu de données sont disponibles sur les patients d'origine africaine.

Insuffisants rénaux

L'exposition à l'acide ibandronique chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale est corrélée à la clairance de la créatinine (Clcr). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (Clcr moyenne estimée = 21,2 mL/min), l'AUC_{0-24h} moyenne ajustée à la dose est augmentée de 110 % par rapport à celle des volontaires sains. Dans l'étude de pharmacocinétique WP18551, après administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 6 mg (perfusion de 15 minutes), l'AUC_{0-24h} moyenne a augmenté de 14 % et 86 % respectivement chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (moyenne estimée Clcr = 68,1 ml/min) et modérée (moyenne estimée Clcr = 41,2 ml/min) comparée aux volontaires sains (moyenne estimée Clcr = 120 ml/min). La Cmax moyenne n'a pas augmenté chez les patients présentant une insuffisance rénale légère et a augmenté de 12 % chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée.

Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ($50 \leq \text{Clcr} < 80$ mL/min). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ($30 \leq \text{Clcr} < 50$ mL/min) ou sévère ($\text{Clcr} < 30$ mL/min), et atteints de cancer du sein et de métastases osseuses, traités pour la prévention des complications osseuses, les recommandations de posologie doivent être suivies (voir rubrique 4.2).

Insuffisants hépatiques (voir rubrique 4.2)

On ne dispose pas de données pharmacocinétiques concernant l'acide ibandronique chez l'insuffisant hépatique. Le foie ne joue aucun rôle significatif dans la clairance de l'acide ibandronique, qui n'est pas métabolisé mais éliminé de la circulation par excrétion rénale et absorption osseuse. Par conséquent, aucune modification de la posologie n'est nécessaire chez l'insuffisant hépatique. De plus, comme la liaison de l'acide ibandronique aux protéines plasmatiques est approximativement de 87 % aux doses thérapeutiques, l'hypoprotéïnémie chez les insuffisants hépatiques sévères est peu susceptible de conduire à des augmentations de la fraction libre plasmatique cliniquement significatives.

Personnes âgées (voir rubrique 4.2)

Dans une analyse multifactorielle, l'âge n'est apparu comme un facteur indépendant pour aucun des paramètres pharmacocinétiques étudiés. Comme la fonction rénale diminue avec l'âge, il s'agit du seul facteur à prendre en considération (voir le paragraphe sur l'insuffisance rénale).

Population pédiatrique (voir rubriques 4.2 et 5.1)

On ne dispose pas de données sur l'utilisation de Bondronat chez les patients de moins de 18 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme et ont peu de signification clinique. Comme avec les autres bisphosphonates, le rein a été identifié comme le principal organe cible de la toxicité systémique.

Potentiel mutagène et carcinogène :

Aucune indication d'un potentiel carcinogène n'a été observée. Les tests de génotoxicité n'ont mis en évidence aucun effet génotoxique pour l'acide ibandronique.

Toxicité de la reproduction :

Il n'a été mis en évidence ni effet toxique fœtal direct ni effet tératogène de l'acide ibandronique chez le rat et le lapin traités par voie intraveineuse. Lors des études de reproduction menées chez le rat par voie orale, les effets sur la fécondité ont consisté en une augmentation des pertes préimplantatoires à des doses de 1 mg/kg/jour et plus. Lors des études de reproduction menées chez le rat par voie intraveineuse, l'acide ibandronique a conduit à une diminution du nombre de spermatozoïdes à des

doses de 0,3 et 1 mg/kg/jour et une diminution de la fécondité chez les mâles à 1 mg/kg /jour et chez les femelles à 1,2 mg/kg/jour. Les effets indésirables de l'acide ibandronique dans les études de reproduction chez le rat ont été ceux attendus avec la classe des bisphosphonates. Ils incluent une réduction du nombre des sites d'implantation, une interférence avec la mise bas naturelle (dystocie), une augmentation des anomalies viscérales (syndrome de la jonction pyélo-urétérale) et dentaires chez la génération F1 chez le rat.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Acide acétique (99 %)
Acétate de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Pour éviter des incompatibilités potentielles, la solution Bondronat à diluer pour perfusion ne sera diluée que dans une solution isotonique de chlorure de sodium ou une solution de glucose à 5 %.

Bondronat ne doit pas être mélangé avec des solutions contenant du calcium.

6.3 Durée de conservation

5 ans
Après reconstitution : 24 heures

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation avant reconstitution.
Après reconstitution : à conserver au réfrigérateur (entre + 2°C et + 8°C)

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si ce n'est pas le cas, les conditions de conservation et d'utilisation après reconstitution sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas normalement excéder 24 heures entre + 2°C et + 8°C, à moins que la reconstitution n'ait été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Bondronat est disponible en boîtes contenant 1 flacon (flacon de verre de type I de 2 ml avec un bouchon en bromobutyl).

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. La libération des produits pharmaceutiques dans l'environnement doit être minimisée.

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

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danemark

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/012/004

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

Date de première autorisation: 25 juin 1996

Date du dernier renouvellement: 25 juin 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bondronat 50 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg d'acide ibandronique (sous forme sodique monohydratée).

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé contient 88,1 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés de couleur blanche à blanc cassé, de forme oblongue, portant la mention « L2 » sur une face et « IT » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Bondronat est indiqué chez l'adulte pour la prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, complications osseuses nécessitant une radiothérapie ou une chirurgie) chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Bondronat doit être initié seulement par des médecins ayant l'expérience de la prise en charge des cancers.

Posologie

La posologie recommandée est de 1 comprimé pelliculé à 50 mg une fois par jour.

Populations particulières

Insuffisants hépatiques

Aucune modification de la posologie n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisants rénaux

Aucune modification de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ($50 \leq \text{CLcr} < 80 \text{ mL/min}$).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ mL/min}$), une modification de posologie à un comprimé pelliculé de 50 mg tous les deux jours est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$), la posologie recommandée est de un comprimé pelliculé de 50 mg une fois par semaine. Se reporter au mode d'administration décrit ci-dessous.

Personnes âgées (> 65ans)

Aucune modification de la posologie n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Bondronat n'est pas recommandé chez les patients âgés de moins de 18 ans compte tenu de l'insuffisance de données d'efficacité et de tolérance (voir rubrique 5.1 et 5.2).

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés de Bondronat doivent être pris à jeun le matin (après un jeûne d'au moins 6 heures) et avant la première prise d'aliments ou de boissons de la journée. La prise de médicament ou de supplément (y compris le calcium) doit être évitée avant la prise des comprimés de Bondronat. Le jeûne doit être poursuivi au moins 30 minutes après la prise du comprimé. De l'eau peu minéralisée peut être prise à tout moment au cours du traitement par Bondronat (voir la rubrique 4.5). Une eau avec une forte concentration en calcium ne doit pas être utilisée. En cas de doute sur un niveau potentiellement élevé de calcium dans l'eau du robinet (eau calcaire), il est conseillé d'utiliser de l'eau en bouteille faiblement minéralisée.

- Les comprimés doivent être avalés entiers avec un grand verre d'eau plate peu minéralisée (180 à 240 ml), le patient se tenant droit, en position assise ou debout.
- Les patients ne doivent pas s'allonger au cours des 60 minutes qui suivent la prise de Bondronat.
- Les patients ne doivent pas mâcher, sucer ou écraser le comprimé en raison du risque potentiel d'ulcérations oropharyngées.
- L'eau peu minéralisée est la seule boisson qui peut être prise avec Bondronat.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'acide ibandronique ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Hypocalcémie
- Anomalies de l'œsophage ralentissant le transit œsophagien, telles qu'une sténose ou une achalasie
- Incapacité à rester en position droite (assise ou debout) pendant au moins 60 minutes

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Patients présentant des troubles du métabolisme osseux et minéral

L'hypocalcémie et les autres troubles du métabolisme osseux et minéral doivent être efficacement traités avant de débiter le traitement par Bondronat. Il est important d'assurer à tous les patients des apports adaptés en calcium et en vitamine D. Les patients doivent recevoir un supplément de calcium et/ou de vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants.

Irritation gastro-intestinale

Les bisphosphonates administrés oralement peuvent entraîner une irritation localisée de la muqueuse gastro-intestinale supérieure. Compte-tenu de ces effets irritants possibles et d'un potentiel d'aggravation de la maladie, la prudence est recommandée lorsque Bondronat est administré chez des patients présentant des problèmes actifs du tractus gastro-intestinal haut (i.e. œsophage de Barrett, dysphagie, autres maladies œsophagiennes, gastrite, duodénite ou ulcères).

Des effets indésirables tels qu'œsophagites, ulcères œsophagiens et érosions de l'œsophage, ont été rapportés chez des patients recevant un traitement par bisphosphonates oraux. Dans certains cas, ces effets indésirables ont été sévères et ont nécessité une hospitalisation, avec rarement des saignements ou compliqués par une sténose ou une perforation œsophagienne. Le risque d'effets indésirables œsophagiens sévères semble être plus grand chez des patients qui ne respectent pas les instructions de prise du comprimé et/ou qui continuent de prendre des bisphosphonates oraux après avoir développé

des symptômes suggérant une irritation oesophagienne. Les patients doivent être particulièrement attentifs et être capables de respecter les instructions pour la prise du comprimé (voir rubrique 4.2). Les médecins doivent être vigilants quant à l'existence de signes ou symptômes indiquant une possible réaction oesophagienne. Ils doivent donner comme instruction aux patients d'arrêter le traitement par Bondronat et de consulter s'ils présentent une dysphagie, une odynophagie, une douleur rétrosternale, ou, l'apparition ou l'aggravation de brûlures épigastriques.

Alors qu'aucune augmentation du risque n'a été observée au cours des essais cliniques contrôlés, des ulcères gastriques et duodénaux, dont certains graves et avec complications, ont été rapportés sous bisphosphonates oraux depuis la commercialisation.

Acide acétylsalicylique et AINS

Comme l'acide acétylsalicylique, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les bisphosphonates peuvent provoquer une irritation gastro-intestinale, la prudence sera de mise lors d'une administration concomitante.

Ostéonécrose de la mâchoire

Depuis la commercialisation, des ostéonécroses de la mâchoire (ONM) ont été très rarement rapportées chez les patients recevant Bondronat dans des indications en oncologie (voir rubrique 4.8).

L'instauration du traitement ou d'un nouveau cycle de traitement doit être retardée chez les patients présentant des lésions des tissus mous non cicatrisées dans la bouche.

Un examen bucco-dentaire avec des soins dentaires préventifs et une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque sont recommandés avant d'initier un traitement par Bondronat chez les patients présentant des facteurs de risque.

Les facteurs de risque suivants doivent être pris en considération lors de l'évaluation du risque de développer une ONM chez un patient :

- Puissance d'action du médicament inhibiteur de la résorption osseuse (risque plus élevé lorsque la molécule est puissante), voie d'administration (risque plus élevé lors d'une administration parentérale) et dose cumulée de traitement inhibiteur de la résorption osseuse.
- Cancer, présence de comorbidités (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 les extractions dentaires.

Tous les patients doivent être encouragés à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire, à effectuer des contrôles dentaires réguliers et à signaler immédiatement tout symptôme tel que mobilité dentaire, douleur ou gonflement, non-cicatrisation de plaies ou écoulement au cours d'un traitement par Bondronat. Pendant la durée du traitement, les interventions dentaires invasives doivent être effectuées avec prudence et à distance de l'administration de Bondronat.

La prise en charge des patients qui développent une ONM doit être mise en place en étroite collaboration entre le médecin traitant et un dentiste, stomatologue ou chirurgien maxillo-facial ayant une expertise dans l'ONM. Une interruption temporaire du traitement par Bondronat doit être envisagée jusqu'à résolution complète de l'ONM et réduction des facteurs de risque lorsque cela est possible.

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 possibles de l'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou des facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité de survenue d'une 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. (voir section 4.8).

Fractures atypiques d'autres os longs

Des fractures atypiques d'autres os longs, tels que le cubitus et le tibia, ont également été rapportées chez des patients recevant un traitement à long terme. Comme pour les fractures fémorales atypiques, ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou nul et certains patients ressentent une douleur prodromique avant de présenter une fracture complète. En cas de fracture du cubitus, cela peut être associé à une charge de stress répétitive associée à l'utilisation à long terme d'aides à la marche (voir rubrique 4.8).

Fonction rénale

Les études cliniques n'ont pas mis en évidence de détérioration de la fonction rénale lors d'un traitement au long cours par Bondronat. Néanmoins, en fonction de l'état clinique du patient, la fonction rénale, la calcémie, la phosphatémie et la magnésémie doivent être surveillées chez les patients traités par Bondronat.

Troubles héréditaires rares

Les comprimés de Bondronat contiennent du lactose et ne doivent pas être administrés à des patients ayant une galactosémie congénitale, un déficit en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du lactose.

Patients ayant une hypersensibilité connue à d'autres bisphosphonates

La prudence est recommandée chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux autres bisphosphonates.

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

Interactions avec les aliments

Les produits contenant du calcium et d'autres cations polyvalents (comme l'aluminium, le magnésium, le fer), y compris le lait et les aliments, sont susceptibles d'interférer avec l'absorption des comprimés de Bondronat. Par conséquent, la prise de ces produits et des aliments doit être évitée au moins pendant les 30 minutes qui suivent l'administration du comprimé.

La biodisponibilité a été réduite d'environ 75 % lorsque les comprimés de Bondronat ont été administrés 2 heures après un repas standard. Par conséquent, les comprimés doivent être pris à jeun le matin (après un jeûne d'au moins 6 heures) et le jeûne doit être poursuivi au moins 30 minutes après la prise du comprimé (voir rubrique 4.2).

Interactions avec d'autres médicaments

Les interactions métaboliques sont jugées improbables dans la mesure où l'acide ibandronique n'inhibe pas les principales isoenzymes hépatiques humaines du cytochrome P450 et où il ne s'est pas révélé inducteur du système du cytochrome P450 hépatique chez le rat (voir rubrique 5.2). L'acide ibandronique est éliminé uniquement par excrétion rénale et il ne subit aucune biotransformation.

Antagonistes des récepteurs H₂ et autres médicaments pouvant augmenter le pH gastrique.

Chez des volontaires sains de sexe masculin et chez des femmes ménopausées, la ranitidine administrée par voie intraveineuse a augmenté la biodisponibilité de l'acide ibandronique d'environ 20 % (ce qui est dans les limites de variabilité normale de la biodisponibilité de l'acide ibandronique), probablement du fait d'une réduction de l'acidité gastrique. Toutefois, aucune modification de la posologie n'est nécessaire lorsque Bondronat est administré avec des antagonistes des récepteurs H₂ ou des médicaments qui élèvent le pH gastrique.

Acide acétylsalicylique et AINS

Comme l'acide acétylsalicylique, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les bisphosphonates peuvent provoquer une irritation gastro-intestinale, la prudence sera de mise lors d'une administration concomitante (voir rubrique 4.4).

Aminosides

La prudence est conseillée lorsque des bisphosphonates sont administrés en même temps que des aminosides, les deux substances étant susceptibles d'abaisser les taux sériques calciques pour des périodes prolongées. D'autre part, il faut veiller à l'existence éventuelle d'une hypomagnésémie simultanée.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'administration de l'acide ibandronique chez la femme enceinte. Les études chez le rat ont révélé une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu. Par conséquent, Bondronat ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si l'acide ibandronique est excrété dans le lait maternel. Les études menées chez des rates allaitant ont démontré la présence de faibles quantités d'acide ibandronique dans le lait après administration intraveineuse. Bondronat ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

Fécondité

Il n'existe pas de données sur les effets de l'acide ibandronique chez l'homme. Lors des études de reproduction menées chez le rat par voie orale, l'acide ibandronique a diminué la fécondité. Lors des études menées chez le rat par voie intraveineuse, l'acide ibandronique a diminué la fécondité à des doses quotidiennes élevées (voir rubrique 5.3).

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

Compte tenu du profil pharmacocinétique, pharmacodynamique et des effets indésirables rapportés, on ne s'attend pas à ce que Bondronat ait un effet même négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables rapportés les plus graves sont réaction/choc anaphylactique, fractures atypiques du fémur, ostéonécrose de la mâchoire, irritation gastro-intestinale, et inflammation oculaire (voir paragraphe « Description des effets indésirables sélectionnés » et rubrique 4.4).

Le traitement a été le plus fréquemment associé à une calcémie abaissée jusqu'à des valeurs inférieures à la normale (hypocalcémie), suivi de dyspepsie.

Liste des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables issus des 2 études pivots de phase III (prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses: 286 patients traités par Bondronat 50 mg, administré oralement), et de l'expérience depuis la commercialisation.

Les effets indésirables sont listés par classe de système d'organes et catégorie de fréquence selon la classification MedRA. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $<1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $<1/1\ 000$), très rare ($<1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Effets indésirables rapportés lors d'une administration par voie orale de Bondronat

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie			
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité†, bronchospasme†, œdème de Quincke†, réaction /choc anaphylactique†**	Exacerbation d'asthme
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypocalcémie				
Affections du système nerveux		Paresthésie, dysgueusie (altération du goût)			
Affections oculaires			Inflammation oculaire †**		
Affections gastro-intestinales	Oesophagite, douleur abdominale, dyspepsie, nausée	Hémorragie, ulcère duodénal, gastrite, dysphagie, sécheresse de la bouche			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit		Syndrome de Stevens-Johnson†, érythème polymorphe†, dermatite bulleuse†	
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires †	Ostéonécrose de la mâchoire†** Ostéonécrose du conduit auditif externe (effet de classe des bisphosphonates) †	Fractures atypiques des os longs autres que le fémur
Affections du rein et des voies urinaires		Urémie			

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Douleur thoracique, syndrome pseudo-grippal, malaise, douleur			
Investigations		Augmentation du taux d'hormone parathyroïdienne			

** Se reporter aux informations complémentaires ci-dessous

† Identifié depuis la commercialisation.

Description des effets indésirables sélectionnés

Hypocalcémie

La diminution de l'excrétion rénale de calcium s'accompagne fréquemment d'une baisse des taux sériques de phosphates qui, cependant, ne nécessite pas de traitement. La calcémie peut être abaissée jusqu'à des valeurs inférieures à la normale.

Ostéonécrose de la mâchoire

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés, principalement chez des patients atteints de cancer traités par des médicaments inhibiteurs de la résorption osseuse, tels que l'acide ibandronique (voir rubrique 4.4). Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés avec l'acide ibandronique depuis sa commercialisation.

Fractures fémorales subtrochantériennes et diaphysaires atypiques

Bien que la physiopathologie soit incertaine, les données d'études épidémiologiques suggèrent un risque accru de fractures fémorales subtrochantériennes et diaphysaires atypiques avec un traitement à long terme par bisphosphonates pour l'ostéoporose post-ménopausique, en particulier au-delà de trois à cinq ans d'utilisation. Le risque absolu de fractures subtrochantériennes et diaphysaires atypiques des os longs (effet indésirable de la classe bisphosphonate) reste très faible.

Inflammation oculaire

Des cas d'inflammation oculaire tels qu'uvéïte, épisclérite et sclérite ont été rapportés avec l'acide ibandronique. Dans certains cas, ces événements ne se sont résolus qu'à l'arrêt du traitement par l'acide ibandronique.

Réaction/Choc anaphylactique

Des cas de réaction/choc anaphylactique, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par l'acide ibandronique par voie intraveineuse.

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

On ne dispose pas d'informations spécifiques sur la conduite à tenir en cas de surdosage par Bondronat. Cependant, un surdosage par voie orale peut conduire à des effets indésirables au niveau de la partie haute du tube digestif, tels que embarras gastrique, brûlures épigastriques, œsophagite, gastrite ou ulcère. Du lait ou des antiacides doivent être administrés pour chélater Bondronat. En raison du risque d'irritation œsophagienne, il faut éviter d'induire des vomissements et le patient doit rester en position droite (assis ou debout).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour le traitement des maladies osseuses, bisphosphonate, Code ATC : M05BA06.

L'acide ibandronique appartient à la classe des bisphosphonates agissant spécifiquement sur l'os. Leur action sélective sur le tissu osseux découle de la grande affinité des bisphosphonates pour les constituants minéraux osseux. Les bisphosphonates agissent par inhibition de l'activité des ostéoclastes, bien que le mécanisme exact de leur action ne soit pas encore éclairci.

In vivo, l'acide ibandronique prévient la perte osseuse induite expérimentalement par l'inhibition des fonctions gonadiques, les rétinoïdes, les tumeurs ou les extraits tumoraux. L'inhibition de la résorption endogène de l'os a également été documentée par des études cinétiques au ⁴⁵Ca et par le relargage de tétracycline radioactive préalablement incorporée dans le squelette.

Des doses d'acide ibandronique considérablement plus élevées que les doses pharmacologiquement actives n'ont eu aucun effet sur la minéralisation osseuse.

La résorption osseuse due aux pathologies malignes se caractérise par une ostéolyse osseuse excessive qui n'est pas compensée par une ostéoformation appropriée. L'acide ibandronique inhibe sélectivement l'activité ostéoclastique, réduisant ainsi la résorption osseuse et donc les complications squelettiques de la pathologie maligne.

Les études cliniques conduites chez des patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses ont montré une inhibition dose-dépendante de l'ostéolyse, basée sur les marqueurs de la résorption osseuse, ainsi qu'un effet dose-dépendant sur les événements osseux.

La prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses par Bondronat 50 mg a été évaluée dans deux essais de phase III, randomisés, contrôlés versus placebo, d'une durée de 96 semaines. Les patientes atteintes de cancer du sein et de métastases osseuses confirmées radiologiquement ont été randomisées pour recevoir soit un placebo (277 patientes) soit Bondronat 50 mg (287 patientes). Les résultats de ces essais sont résumés ci-dessous.

Critère principal d'efficacité

Le principal critère de jugement des essais a été le taux de morbidité osseuse par période (SMPR). Ce critère composite a inclus les événements osseux (SRE) suivants :

- Radiothérapie osseuse pour le traitement des fractures/menaces de fracture
- Chirurgie osseuse pour traitement de fractures
- Fractures vertébrales
- Fractures non vertébrales

L'analyse du SMPR a été ajustée en fonction du temps et a pris en compte le fait qu'un ou plusieurs événements survenant pendant une période unique de 12 semaines pouvaient être potentiellement reliés. Pour l'analyse, les événements multiples ont donc été comptabilisés une seule fois pour chaque période de 12 semaines. Les données poolées de ces études ont mis en évidence un avantage significatif de Bondronat 50 mg *per os* par rapport au placebo en termes de réduction des SRE,

mesurée d'après le SMPR ($p = 0,041$). Le risque de survenue d'un SRE a également été diminué de 38 % chez les patientes traitées par Bondronat, comparé au placebo (risque relatif : 0,62 ; $p = 0,003$). Le Tableau 2 résume les résultats concernant l'efficacité.

Tableau 2 Résultats concernant l'efficacité (patientes atteintes de cancer du sein avec métastase osseuse)

	Ensemble des événements osseux (SRE)		
	Placebo n = 277	Bondronat 50 mg n = 287	Valeur de p
SMPR (par patiente-année)	1,15	0,99	$p = 0,041$
Risque relatif de SRE	-	0,62	$p = 0,003$

Critères secondaires d'efficacité

Par comparaison au placebo, Bondronat 50 mg a entraîné une amélioration statistiquement significative du score de douleur osseuse. Pendant toute la durée de l'étude, le score de la douleur est resté constamment inférieur à la valeur initiale, il s'est accompagné d'une diminution significative de la consommation d'antalgiques comparativement au placebo. La détérioration de la qualité de vie et de l'incidence de performance selon la classification OMS a été significativement inférieure chez les patientes traitées par Bondronat comparé aux patientes sous placebo. Les concentrations urinaires du CTx (téloptide C-terminal libéré par le collagène de Type I), un marqueur de la résorption osseuse, ont significativement diminué dans le groupe Bondronat par rapport au groupe placebo. Cette réduction des taux urinaires de CTx a été significativement corrélée au principal critère d'efficacité, le SMPR (Kendall-tau-b ($p < 0,001$)). Le Tableau 3 résume les résultats concernant les critères secondaires d'efficacité.

Tableau 3 Résultats concernant les critères secondaires d'efficacité (patientes atteintes de cancer du sein avec métastase osseuse)

	Placebo n = 277	Bondronat 50 mg n = 287	Valeur de p
Douleur osseuse *	0,20	-0,10	$p = 0,001$
Consommation d'antalgiques *	0,85	0,60	$p = 0,019$
Qualité de vie*	-26,8	-8,3	$p = 0,032$
Incidence de performance OMS *	0,54	0,33	$p = 0,008$
CTx urinaire **	10,95	-77,32	$p = 0,001$

* Modification moyenne entre la valeur initiale et la dernière évaluation.

** Modification médiane entre la valeur initiale et la dernière évaluation

Population pédiatrique (voir rubrique 4.2 et rubrique 5.2)

La tolérance et l'efficacité de Bondronat chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption de l'acide ibandronique au niveau de la partie haute du tube digestif est rapide après administration orale. Les concentrations plasmatiques maximales observées ont été atteintes en 0,5 à 2 heures (médiane 1 heure) chez le sujet à jeun et la biodisponibilité absolue a été d'environ 0,6 %. L'absorption est diminuée lorsque le produit est pris avec des aliments ou des boissons (autres que

l'eau peu minéralisée). La biodisponibilité est réduite d'environ 90 % quand l'acide ibandronique est administré avec un petit déjeuner standard, par comparaison à la biodisponibilité observée chez les sujets à jeun. Lorsqu'il est administré 30 minutes avant un repas, la réduction de la biodisponibilité est approximativement de 30 %. La biodisponibilité n'est pas significativement réduite si l'acide ibandronique est pris 60 minutes avant un repas.

La biodisponibilité a été réduite d'environ 75 % lorsque les comprimés de Bondronat ont été administrés 2 heures après un repas standard. Par conséquent, les comprimés doivent être pris à jeun le matin (après un jeûne d'au moins 6 heures) et le jeûne doit être poursuivi au moins 30 minutes après la prise du comprimé (voir rubrique 4.2).

Distribution

Après passage systémique, l'acide ibandronique se lie rapidement à l'os ou est excrété dans les urines. Chez l'homme, le volume de distribution terminal apparent est d'au moins 90 litres et la fraction de dose atteignant l'os est estimée à 40-50 % de la dose circulante. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 87 % aux doses thérapeutiques, et donc les interactions médicamenteuses par déplacement sont peu probables.

Biotransformation

Aucun métabolisme de l'acide ibandronique n'a été mis en évidence, ni chez l'animal ni chez l'homme.

Élimination

La fraction absorbée de l'acide ibandronique est éliminée de la circulation par absorption osseuse (estimée à 40-50 %), le reste étant éliminé sous forme inchangée par le rein. La fraction non absorbée de l'acide ibandronique est éliminée sous forme inchangée dans les fèces.

La fourchette des demi-vies apparentes observées est large et dépend de la dose et de la sensibilité de la méthode de dosage, mais la demi-vie terminale apparente est généralement comprise entre 10 et 60 heures. Toutefois, les concentrations plasmatiques précoces baissent rapidement pour atteindre 10 % des concentrations maximales en l'espace respectivement de 3 et 8 heures après administration intraveineuse et orale.

La clairance totale de l'acide ibandronique est faible, avec des valeurs moyennes comprises entre 84 et 160 ml/min. La clairance rénale (environ 60 ml/min chez des femmes ménopausées en bonne santé) représente 50 à 60 % de la clairance totale et elle est liée à la clairance de la créatinine. La différence entre la clairance totale apparente et la clairance rénale est censée refléter l'absorption osseuse.

La voie de sécrétion ne semble pas inclure de systèmes de transport acides ou basiques connus impliqués dans l'excrétion d'autres substances actives. De plus, l'acide ibandronique n'inhibe pas les principales isoenzymes hépatiques humaines du cytochrome P450 et il n'est pas inducteur du système du cytochrome P450 hépatique chez le rat.

Pharmacocinétique chez les populations particulières

Sexe

La biodisponibilité et la pharmacocinétique de l'acide ibandronique sont similaires chez l'homme et chez la femme.

Race

Aucune différence inter-ethnique cliniquement pertinente n'a été mise en évidence entre les Asiatiques et les Caucasiens en ce qui concerne la pharmacocinétique de l'acide ibandronique. Très peu de données sont disponibles sur les patients d'origine africaine.

Insuffisants rénaux

L'exposition à l'acide ibandronique chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale est corrélée à la clairance de la créatinine (CLCr).. Chez des insuffisants rénaux sévères (CLCr <

30 ml/min) ayant reçu quotidiennement 10 mg d'acide ibandronique per os pendant 21 jours, les concentrations plasmatiques ont été 2 à 3 fois plus élevées que chez des sujets à fonction rénale normale (CLcr \geq 80 mL/min). La clairance totale de l'acide ibandronique a été réduite à 44 ml/min chez les insuffisants rénaux sévères comparée à 129 mL/min chez les sujets à fonction rénale normale. Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ($50 \leq$ CLcr $<$ 80 mL/min). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ($30 \leq$ CLcr $<$ 50 mL/min) ou sévère (CLcr $<$ 30 mL/min), une modification de posologie est recommandée (voir rubrique 4.2).

Insuffisants hépatiques (voir rubrique 4.2)

On ne dispose pas de données pharmacocinétiques concernant l'acide ibandronique chez l'insuffisant hépatique. Le foie ne joue aucun rôle significatif dans la clairance de l'acide ibandronique, qui n'est pas métabolisé mais éliminé de la circulation par excrétion rénale et absorption osseuse. Par conséquent, aucune modification de la posologie n'est nécessaire chez l'insuffisant hépatique. De plus, comme la liaison de l'acide ibandronique aux protéines plasmatiques est approximativement de 87 % aux doses thérapeutiques, l'hypoprotéinémie chez les insuffisants hépatiques sévères est peu susceptible de conduire à des augmentations de la fraction libre plasmatique cliniquement significatives.

Personnes âgées (voir rubrique 4.2)

Dans une analyse multifactorielle, l'âge n'est apparu comme un facteur indépendant pour aucun des paramètres pharmacocinétiques étudiés. Comme la fonction rénale diminue avec l'âge, il s'agit du seul facteur à prendre en considération (voir le paragraphe sur l'insuffisance rénale).

Population pédiatrique (voir rubriques 4.2 et 5.1)

On ne dispose pas de données sur l'utilisation de Bondronat chez les patients de moins de 18 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme et ont peu de signification clinique. Comme avec les autres bisphosphonates, le rein a été identifié comme le principal organe cible de la toxicité systémique.

Potentiel mutagène et carcinogène :

Aucune indication d'un potentiel carcinogène n'a été observée. Les tests de génotoxicité n'ont mis en évidence aucun effet génotoxique pour l'acide ibandronique.

Toxicité de la reproduction :

Il n'a été mis en évidence ni effet toxique fœtal direct ni effet tératogène de l'acide ibandronique chez le rat et le lapin traités par voie intraveineuse ou voie orale. Lors des études de reproduction menées chez le rat par voie orale, les effets sur la fécondité ont consisté en une augmentation des pertes préimplantatoires à des doses de 1 mg/kg/jour et plus. Lors des études de reproduction menées chez le rat par voie intraveineuse, l'acide ibandronique a conduit à une diminution du nombre de spermatozoïdes à des doses de 0,3 et 1 mg/kg/jour et une diminution de la fécondité chez les mâles à 1 mg/kg /jour et chez les femelles à 1,2 mg/kg/jour. Les effets indésirables de l'acide ibandronique dans les études de reproduction chez le rat ont été ceux attendus avec la classe des bisphosphonates. Ils incluent une réduction du nombre des sites d'implantation, une interférence avec la mise bas naturelle (dystocie), une augmentation des anomalies viscérales (syndrome de la jonction pyélo-urétérale) et dentaires chez la génération F1 chez le rat.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Lactose monohydraté

Povidone

Cellulose, microcristalline

Crospovidone

Acide stéarique

Silice, colloïdale anhydre

Pelliculage du comprimé :

Hypromellose

Dioxyde de titane (E 171)

Talc

Macrogol 6 000

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Bondronat 50 mg sont conditionnés en plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium) contenant 7 comprimés et présentés en boîtes de 28 et 84 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. La libération des produits pharmaceutiques dans l'environnement doit être minimisée.

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

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

Copenhagen Towers,

Ørestads Boulevard 108, 5.tv

DK-2300 København S

Danemark

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/012/009

EU/1/96/012/010

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 25 juin 1996

Date du dernier renouvellement : 25 juin 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bondronat 6 mg solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de 6 ml de solution à diluer pour perfusion contient 6 mg d'acide ibandronique (sous forme sodique monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.
Solution limpide, incolore

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Bondronat est indiqué chez l'adulte pour :

- Prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, complications osseuses nécessitant une radiothérapie ou une chirurgie) chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses
- Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs avec ou sans métastases

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Le traitement par Bondronat doit être initié seulement par des médecins ayant l'expérience de la prise en charge des cancers.

Posologie

Prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses

La dose recommandée pour la prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses est de 6 mg par voie intraveineuse administré toutes les 3-4 semaines. La dose doit être perfusée pendant au moins 15 minutes.

Une durée de perfusion plus courte (c'est-à-dire 15 minutes) doit être pratiquée uniquement chez les patients présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère. Il n'y a pas de donnée disponible décrivant l'utilisation d'une durée de perfusion plus courte chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min. Les prescripteurs doivent se référer au paragraphe *Insuffisants rénaux* (rubrique 4.2) pour connaître les recommandations sur la posologie et l'administration de Bondronat chez ces patients.

Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs

Avant le traitement par Bondronat, le patient doit être correctement hydraté au besoin avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). La sévérité de l'hypercalcémie et le type de tumeur

doivent être pris en compte. En général, les patients présentant des métastases osseuses ostéolytiques nécessitent des doses inférieures à celles des patients présentant une hypercalcémie d'origine humorale. Chez la plupart des patients ayant une hypercalcémie sévère (calcémie corrigée en fonction de l'albumine* ≥ 3 mmol/l ou ≥ 12 mg/dl), la posologie est de 4 mg en dose unique. Chez les patients ayant une hypercalcémie modérée (calcémie corrigée en fonction de l'albumine < 3 mmol/l ou < 12 mg/dl), la posologie efficace est de 2 mg. La posologie la plus élevée utilisée au cours des essais cliniques était de 6 mg, mais cette posologie n'apporte pas de bénéfice supplémentaire en termes d'efficacité.

*Remarque La calcémie corrigée en fonction de l'albumine est calculée comme suit :

Calcémie corrigée en fonction de l'albumine (mmol/l) = calcémie (mmol/l) - [0,02 x albumine (g/l)] + 0,8

Ou

Calcémie corrigée en fonction de l'albumine (mg/dl) = calcémie (mg/dl) + 0,8 x [4 - albumine (g/dl)]

Pour convertir la calcémie corrigée en fonction de l'albumine de mmol/l en mg/dl, multiplier par 4.

Dans la plupart des cas, une calcémie élevée peut être ramenée à la normale en l'espace de 7 jours. Le délai médian de rechute (retour de la calcémie corrigée en fonction de l'albumine à une valeur supérieure à 3 mmol/l) était de 18 à 19 jours aux doses de 2 et 4 mg. Le délai médian de rechute était de 26 jours pour une dose de 6 mg.

Un nombre limité de patients (50 patients) a reçu une seconde perfusion pour hypercalcémie. En cas d'hypercalcémie récidivante ou d'efficacité insuffisante, il est possible de renouveler le traitement.

La solution Bondronat à diluer pour perfusion doit être administrée en perfusion intraveineuse sur 2 heures.

Population particulières

Insuffisants hépatiques

Aucune modification de la posologie n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisants rénaux

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ($50 \leq \text{CLcr} < 80$ mL/min). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ mL/min) ou sévère ($\text{CLcr} < 30$ mL/min), et atteints d'un cancer du sein et de métastases osseuses, traités pour la prévention des complications osseuses, les recommandations de posologie décrites ci-dessous doivent être suivies (voir rubrique 5.2) :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie	Volume de perfusion ¹ et Durée de perfusion ²
≥ 50 CLcr < 80	6 mg (6 ml de solution à diluer pour perfusion)	100 ml sur 15 minutes
≥ 30 Clcr < 50	4 mg (4 ml de solution à diluer pour perfusion)	500 ml sur 1 heure
< 30	2 mg (2 ml de solution à diluer pour perfusion)	500 ml sur 1 heure

¹ Solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou solution de glucose à 5 %

² Administration toutes les 3-4 semaines

Une durée de perfusion de 15 minutes n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'un cancer avec une clairance de la créatinine < 50 ml/min.

Personnes âgées (>65 ans)

Aucune modification de la posologie n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de Bondronat chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Le contenu du flacon doit être utilisé comme suit:

- Prévention des complications osseuses : le contenu du flacon doit être ajouté à 100 ml de solution isotonique de chlorure de sodium ou à 100 ml de solution de dextrose à 5% et doit être perfusé pendant au moins 15 minutes. Voir également la rubrique ci-dessus pour la posologie chez les insuffisants rénaux.
- Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs : le contenu du flacon doit être ajouté à 500 ml de solution isotonique de chlorure de sodium ou à 500 ml de solution de dextrose à 5% et doit être perfusé pendant 2 heures.

Exclusivement à usage unique. Seule une solution limpide exempte de particules doit être utilisée. La solution Bondronat à diluer pour perfusion doit être administrée en perfusion intraveineuse. Il faut veiller à ne pas administrer la solution Bondronat à diluer pour perfusion par voie intra-artérielle ou péri-veineuse car cela est susceptible de causer des lésions tissulaires.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Hypocalcémie

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Patients présentant des troubles du métabolisme osseux et minéral

L'hypocalcémie et les autres troubles du métabolisme osseux et minéral doivent être efficacement traités avant de débiter le traitement des métastases osseuses par Bondronat.

Il est important d'assurer à tous les patients des apports adaptés en calcium et en vitamine D. Les patients doivent recevoir un supplément de calcium et/ou de vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants.

Réaction/Choc anaphylactique

Des cas de réaction/choc anaphylactique, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par l'acide ibandronique par voie intraveineuse.

Lorsque Bondronat est administré par voie intraveineuse, une assistance médicale adaptée et des mesures de surveillance doivent être accessibles rapidement. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction d'hypersensibilité/allergique sévère, l'injection doit être arrêtée immédiatement et un traitement approprié instauré.

Ostéonécrose de la mâchoire

Depuis la commercialisation, des ostéonécroses de la mâchoire (ONM) ont été très rarement rapportées chez les patients recevant Bondronat dans des indications en oncologie (voir rubrique 4.8).

L'instauration du traitement ou d'un nouveau cycle de traitement doit être retardée chez les patients présentant des lésions des tissus mous non cicatrisées dans la bouche.

Un examen bucco-dentaire avec des soins dentaires préventifs et une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque sont recommandés avant d'initier un traitement par Bondronat chez les patients présentant des facteurs de risque.

Les facteurs de risque suivants doivent être pris en considération lors de l'évaluation du risque de développer une ONM chez un patient :

- Puissance d'action du médicament inhibiteur de la résorption osseuse (risque plus élevé lorsque la molécule est puissante), voie d'administration (risque plus élevé lors d'une administration parentérale) et dose cumulée de traitement inhibiteur de la résorption osseuse.
- Cancer, présence de comorbidités (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 les extractions dentaires.

Tous les patients doivent être encouragés à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire, à effectuer des contrôles dentaires réguliers et à signaler immédiatement tout symptôme tel que mobilité dentaire, douleur ou gonflement, non-cicatrisation de plaies ou écoulement au cours d'un traitement par Bondronat. Pendant la durée du traitement, les interventions dentaires invasives doivent être effectuées avec prudence et à distance de l'administration de Bondronat.

La prise en charge des patients qui développent une ONM doit être mise en place en étroite collaboration entre le médecin traitant et un dentiste, stomatologue ou chirurgien maxillo-facial ayant une expertise dans l'ONM. Une interruption temporaire du traitement par Bondronat doit être envisagée jusqu'à résolution complète de l'ONM et réduction des facteurs de risque lorsque cela est possible.

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 possibles de l'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou des facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité de survenue d'une 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 (voir rubrique 4.8).

Fractures atypiques d'autres os longs

Des fractures atypiques d'autres os longs, tels que le cubitus et le tibia, ont également été rapportées chez des patients recevant un traitement à long terme. Comme pour les fractures fémorales atypiques, ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou nul et certains patients ressentent une douleur prodromique avant de présenter une fracture complète. En cas de fracture du cubitus, cela peut

être associé à une charge de stress répétitive associée à l'utilisation à long terme d'aides à la marche (voir rubrique 4.8).

Insuffisants rénaux

Les études cliniques n'ont pas mis en évidence de détérioration de la fonction rénale lors d'un traitement au long cours par Bondronat. Néanmoins, en fonction de l'état clinique du patient, la fonction rénale, la calcémie, la phosphatémie et la magnésémie doivent être surveillées chez les patients traités par Bondronat (voir rubrique 4.2).

Insuffisants hépatiques

En l'absence de données cliniques, des recommandations posologiques ne peuvent être données chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

Insuffisants cardiaques

L'hyperhydratation doit être évitée chez les patients présentant un risque d'insuffisance cardiaque.

Patients ayant une hypersensibilité connue à d'autres bisphosphonates

La prudence est recommandée chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux autres bisphosphonates.

Excipients à effet notoire

Bondronat est essentiellement sans sodium.

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

Les interactions métaboliques sont jugées improbables dans la mesure où l'acide ibandronique n'inhibe pas les principales isoenzymes hépatiques humaines du cytochrome P450 et où il ne s'est pas non plus révélé inducteur du système du cytochrome P450 hépatique chez le rat (voir rubrique 5.2). L'acide ibandronique est éliminé uniquement par excrétion rénale et il ne subit aucune biotransformation.

La prudence est conseillée lorsque des bisphosphonates sont administrés en même temps que des aminosides, les deux substances étant susceptibles d'abaisser les taux sériques calciques pour des périodes prolongées. D'autre part, il faut veiller à l'existence éventuelle d'une hypomagnésémie simultanée.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation de l'acide ibandronique chez la femme enceinte. Les études chez le rat ont révélé une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu. Par conséquent, Bondronat ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si l'acide ibandronique est excrété dans le lait maternel. Les études menées chez des rates allaitant ont démontré la présence de faibles quantités d'acide ibandronique dans le lait après administration intraveineuse. Bondronat ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

Fécondité

Il n'existe pas de données sur les effets de l'acide ibandronique chez l'homme. Lors des études de reproduction menées chez le rat par voie orale, l'acide ibandronique a diminué la fécondité. Lors des études menées chez le rat par voie intraveineuse, l'acide ibandronique a diminué la fécondité à des doses quotidiennes élevées (voir rubrique 5.3).

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

Compte tenu du profil pharmacocinétique, pharmacodynamique et des effets indésirables rapportés, on ne s'attend pas à ce que Bondronat ait un effet même négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables rapportés les plus graves sont réaction/choc anaphylactique, fractures atypiques du fémur, ostéonécrose de la mâchoire et inflammation oculaire (voir paragraphe « Description des effets indésirables sélectionnés » et rubrique 4.4).

Le traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs est associé le plus fréquemment à une augmentation de la température. Moins fréquemment, une calcémie abaissée jusqu'à des valeurs inférieures à la normale (hypocalcémie) est rapportée.

Dans la majorité des cas aucun traitement spécifique n'est nécessaire, les symptômes disparaissant après quelques heures/jours.

Dans la prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses, le traitement est associé le plus fréquemment à une asthénie suivie d'une hausse de la température corporelle et de céphalées.

Liste des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables issus des études pivots de phase III (traitement de l'hypercalcémie d'origine tumorale: 311 patients traités par Bondronat 2 mg ou 4 mg; prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses: 152 patients traités par Bondronat 6 mg), et de l'expérience depuis la commercialisation.

Les effets indésirables sont listés par classe de système d'organes et catégorie de fréquence selon la classification MedRA. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $<1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $<1/1\ 000$), très rare ($<1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Effets indésirables rapportés lors d'une administration intraveineuse de Bondronat

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	Infection	Cystite, vaginite, candidose orale			
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées		Néoplasme cutané bénin			
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie, trouble de la crase sanguine			
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité †, bronchospasme †, œdème de Quincke† Réaction /choc	Exacerbation d'asthme

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
				anaphylactique† **	
Affections endocriniennes	Troubles parathyroïdiens				
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypocalcémie**	Hypophosphatémie			
Affections psychiatriques		Troubles du sommeil, anxiété, humeur labile			
Affections du système nerveux	Céphalées, vertige, dysgueusie (altération du goût)	Troubles cérébrovasculaires, lésion nerveuse radiculaire, amnésie, migraine, névralgie, hypertonie, hyperesthésie, paresthésie péribuccale, parosmie			
Affections oculaires	Cataracte		Inflammation oculaire †**		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Surdité			
Affections cardiaques	Bloc de branche	Ischémie myocardique, troubles cardiovasculaires, palpitations			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Pharyngite	Oedème pulmonaire, stridor			
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, vomissements dyspepsie, douleur gastro-intestinale, affection dentaire	Gastro-entérite, dysphagie, gastrite, ulcération buccale, chéilite			
Affections		Lithiase biliaire			

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
hépatobiliaires					
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Trouble cutané, ecchymoses	Rash, alopecie		Syndrome de Stevens-Johnson†, érythème polymorphe†, dermatite bulleuse†	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthrose, myalgie, arthralgie, atteinte articulaire, douleur osseuse		Fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires †	Ostéonécrose de la mâchoire †** Ostéonécrose du conduit auditif externe (effet de classe des bisphosphonates) †	Fractures atypiques des os longs autres que le fémur
Affections du rein et des voies urinaires		Rétention urinaire, kyste rénal			
Affections des organes de reproduction et du sein		Douleur pelvienne			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre, syndrome pseudo-grippal, œdème périphérique, asthénie, polydipsie	Hypothermie			
Investigations	Augmentation des Gamma-GT, augmentation de la créatinine	Augmentation des phosphatases alcalines, perte de poids			
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Lésion, douleur au site d'injection			

** Se reporter aux informations complémentaires ci-dessous

† Identifié depuis la commercialisation.

Description des effets indésirables sélectionnés

Hypocalcémie

La diminution de l'excrétion rénale de calcium s'accompagne fréquemment d'une baisse des taux sériques de phosphates qui, cependant, ne nécessite pas de traitement. La calcémie peut être abaissée jusqu'à des valeurs inférieures à la normale.

Syndrome pseudo-grippal

Un syndrome pseudo-grippal avec de la fièvre, des frissons, des douleurs au niveau des os et/ou des muscles a été rapporté. Dans la majorité des cas aucun traitement spécifique n'a été nécessaire, les symptômes ayant disparu après quelques heures/jours.

Ostéonécrose de la mâchoire

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés, principalement chez des patients atteints de cancer traités par des médicaments inhibiteurs de la résorption osseuse, tels que l'acide ibandronique (voir rubrique 4.4). Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés avec l'acide ibandronique depuis sa commercialisation.

Fractures fémorales subtrochantériennes et diaphysaires atypiques

Bien que la physiopathologie soit incertaine, les données d'études épidémiologiques suggèrent un risque accru de fractures fémorales subtrochantériennes et diaphysaires atypiques avec un traitement à long terme par bisphosphonates pour l'ostéoporose post-ménopausique, en particulier au-delà de trois à cinq ans d'utilisation. Le risque absolu de fractures subtrochantériennes et diaphysaires atypiques des os longs (effet indésirable de la classe bisphosphonate) reste très faible.

Inflammation oculaire

Des cas d'inflammation oculaire tels qu'uvéïte, épisclérite et sclérite ont été rapportés avec l'acide ibandronique. Dans certains cas, ces événements ne se sont résolus qu'à l'arrêt du traitement par l'acide ibandronique.

Réaction/Choc anaphylactique

Des cas de réaction/choc anaphylactique, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par l'acide ibandronique par voie intraveineuse.

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

A ce jour aucun cas d'intoxication aiguë par la solution Bondronat à diluer pour perfusion n'a été rapporté. Etant donné que des études précliniques utilisant des doses élevées ont révélé les reins et le foie comme organes-cibles de la toxicité, la surveillance des fonctions rénale et hépatique s'impose. Toute hypocalcémie avec symptômes cliniques est à corriger par l'administration intraveineuse de gluconate de calcium.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour le traitement des maladies osseuses, bisphosphonate, Code ATC : M05BA06.

L'acide ibandronique appartient au groupe des composés bisphosphonates agissant spécifiquement sur l'os. Leur action sélective sur le tissu osseux découle de la grande affinité des bisphosphonates pour les constituants minéraux osseux. Les bisphosphonates agissent par inhibition de l'activité des ostéoclastes, bien que le mécanisme exact de leur action ne soit pas encore éclairci.

In vivo, l'acide ibandronique prévient la perte osseuse induite expérimentalement par l'inhibition des fonctions gonadiques, les rétinoïdes, les tumeurs ou les extraits tumoraux. L'inhibition de la résorption endogène de l'os a également été documentée par des études cinétiques au ⁴⁵Ca et par le relargage de tétracycline radioactive préalablement incorporée dans le squelette.

Des doses d'acide ibandronique considérablement plus élevées que les doses pharmacologiquement actives n'ont eu aucun effet sur la minéralisation osseuse.

La résorption osseuse due aux pathologies malignes se caractérise par une ostéolyse osseuse excessive qui n'est pas compensée par une ostéoformation appropriée. L'acide ibandronique inhibe sélectivement l'activité ostéoclastique, réduisant ainsi la résorption osseuse et donc les complications squelettiques de la pathologie maligne.

Études cliniques dans l'hypercalcémie induite par des tumeurs

Les études cliniques dans l'hypercalcémie d'étiologie maligne ont démontré que l'action inhibitrice de l'acide ibandronique sur l'ostéolyse d'origine tumorale et spécifiquement sur l'hypercalcémie d'origine tumorale, est caractérisée par une baisse de la calcémie et de l'excrétion urinaire de calcium.

Dans l'intervalle thérapeutique recommandé, les taux de réponse suivants et intervalles de confiance ci-dessous ont été démontrés lors d'essais cliniques chez les patients ayant une calcémie de base corrigée en fonction de l'albumine $\geq 3,0$ mmol/l et une hydratation correcte.

Dose d'acide ibandronique	% de patients répondeurs	Intervalle de confiance à 90%
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

Chez ces patients et à ces posologies, le délai médian pour normaliser la calcémie était de 4 à 7 jours. Le délai médian de rechute (retour de la calcémie corrigée en fonction de l'albumine au dessus de 3,0 mmol/l) était de 18 à 26 jours.

Études cliniques dans la prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses

Les études cliniques conduites chez des patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses ont montré une inhibition dose dépendante de l'ostéolyse, basée sur les marqueurs de la résorption osseuse, ainsi qu'un effet dose dépendant sur les événements osseux.

La prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses par Bondronat 6 mg par voie intraveineuse a été évaluée dans un essai de phase III, randomisé, contrôlé versus placebo, d'une durée de 96 semaines. Les patientes atteintes de cancer du sein et de métastases osseuses confirmées radiologiquement ont été randomisées pour recevoir soit un

placebo (158 patientes) soit Bondronat 6 mg (154 patientes). Les résultats de cet essai sont résumés ci-dessous.

Critère principal d'efficacité

Le principal critère de jugement de l'essai a été le taux de morbidité osseuse par période (SMPR). Ce critère composite a inclus les événements osseux (SRE) suivants :

- Radiothérapie osseuse pour le traitement des fractures/menaces de fracture
- Chirurgie osseuse pour traitement de fractures
- Fractures vertébrales
- Fractures non vertébrales

L'analyse du SMPR a été ajustée en fonction du temps et a pris en compte le fait qu'un ou plusieurs événements survenant pendant une période unique de 12 semaines pouvaient être potentiellement reliés. Pour l'analyse, les événements multiples ont donc été comptabilisés une seule fois. Les données de cette étude ont mis en évidence un avantage significatif de Bondronat 6 mg par voie intraveineuse par rapport au placebo en termes de réduction des SRE, mesurée d'après le SMPR ajusté en fonction du temps ($p = 0,004$). Par rapport au groupe placebo, le nombre de SRE a également significativement diminué et le risque de SRE a été réduit de 40 % (risque relatif : 0,6, $p = 0,003$) dans le groupe Bondronat 6 mg. Le Tableau 2 résume les résultats concernant l'efficacité.

Tableau 2 Résultats concernant l'efficacité (patientes atteintes de cancer du sein avec métastase osseuse)

	Ensemble des événements osseux (SRE)		
	Placebo n = 158	Bondronat 6 mg n = 154	Valeur de p
SMPR (par patiente-année)	1,48	1,19	$p = 0,004$
Nombre d'événements (par patiente)	3,64	2,65	$p = 0,025$
Risque relatif de SRE	-	0,60	$p = 0,003$

Critères secondaires d'efficacité

Par comparaison au placebo, Bondronat 6 mg par voie intraveineuse a entraîné une amélioration statistiquement significative du score de douleur osseuse. Pendant toute la durée de l'étude, le score de la douleur est resté constamment inférieur à la valeur initiale, il s'est accompagné d'une diminution significative de la consommation d'antalgiques. La détérioration de la qualité de vie a été significativement inférieure chez les patientes traitées par Bondronat comparé aux patientes sous placebo. Le Tableau 3 résume les résultats concernant les critères secondaires d'efficacité.

Tableau 3 Résultats concernant les critères secondaires d'efficacité (patientes atteintes de cancer du sein avec métastase osseuse)

	Placebo n = 158	Bondronat 6 mg n = 154	Valeur de p
Douleur osseuse *	0,21	-0,28	$P < 0,001$
Consommation d'antalgiques *	0,90	0,51	$p = 0,083$
Qualité de vie*	-45,4	-10,3	$p = 0,004$

* Modification moyenne entre la valeur initiale et la dernière évaluation.

Chez les patientes traitées par Bondronat, les marqueurs urinaires de la résorption osseuse (pyridinoline et désoxypyridinoline) ont nettement diminué, de façon statistiquement significative par rapport au placebo.

La tolérance de Bondronat administré par perfusion de 15 minutes a été comparée à celle rapportée avec une perfusion de 1 heure, au cours d'une étude incluant 130 patients atteints de cancer du sein métastatique. Aucune différence n'a été observée sur les paramètres de la fonction rénale. Le profil général des effets indésirables de l'acide ibandronique après une perfusion de 15 minutes était comparable au profil connu d'une perfusion administrée sur une période plus longue et aucun nouveau signal de tolérance lié à la durée de perfusion de 15 mn n'a été identifié.

Une durée de perfusion de 15 minutes n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'un cancer avec une clairance de la créatinine < 50 ml/min.

Population pédiatrique (voir rubriques 4.2 et 5.2)

La tolérance et l'efficacité de Bondronat chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après une perfusion de 2 heures de 2, 4 et 6 mg la pharmacocinétique de l'acide ibandronique est linéaire.

Distribution

Après passage systémique, l'acide ibandronique se lie rapidement à l'os ou est excrété dans les urines. Chez l'homme, le volume de distribution terminal apparent est d'au moins 90 litres et la fraction de dose atteignant l'os est estimée à 40-50 % de la dose circulante. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 87 % aux doses thérapeutiques, et donc les interactions médicamenteuses par déplacement sont peu probables.

Biotransformation

Aucun métabolisme de l'acide ibandronique n'a été mis en évidence, ni chez l'animal ni chez l'homme.

Élimination

La fourchette des demi-vies apparentes observées est large et dépend de la dose et de la sensibilité de la méthode de dosage, mais la demi-vie terminale apparente est généralement comprise entre 10 et 60 heures. Toutefois, les concentrations plasmatiques précoces baissent rapidement pour atteindre 10 % des concentrations maximales en l'espace respectivement de 3 et 8 heures après administration intraveineuse et orale. Il n'a pas été observé d'accumulation systémique lorsque l'acide ibandronique a été administré par voie intraveineuse une fois toutes les 4 semaines pendant 48 semaines aux patients ayant des métastases osseuses.

La clairance totale de l'acide ibandronique est faible, avec des valeurs moyennes comprises entre 84 et 160 ml/min. La clairance rénale (environ 60 ml/min chez des femmes ménopausées en bonne santé) représente 50 à 60 % de la clairance totale et elle est liée à la clairance de la créatinine. La différence entre la clairance totale apparente et la clairance rénale est censée refléter l'absorption osseuse.

La voie de sécrétion ne semble pas inclure de systèmes de transport acides ou basiques connus impliqués dans l'excrétion d'autres substances actives. De plus, l'acide ibandronique n'inhibe pas les principales isoenzymes hépatiques humaines du cytochrome P450 et il n'est pas inducteur du système du cytochrome P450 hépatique chez le rat.

Pharmacocinétique chez les populations particulières

Sexe

La biodisponibilité et la pharmacocinétique de l'acide ibandronique sont similaires chez l'homme et chez la femme.

Race

Aucune différence inter-ethnique cliniquement pertinente n'a été mise en évidence entre les Asiatiques et les Caucasiens en ce qui concerne la pharmacocinétique de l'acide ibandronique. Très peu de données sont disponibles sur les patients d'origine africaine.

Insuffisants rénaux

L'exposition à l'acide ibandronique chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale est corrélée à la clairance de la créatinine (Clcr). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (Clcr moyenne estimée = 21,2 mL/min), l'AUC_{0-24h} moyenne ajustée à la dose est augmentée de 110 % par rapport à celle des volontaires sains. Dans l'étude de pharmacocinétique WP18551, après administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 6 mg (perfusion de 15 minutes), l'AUC_{0-24h} moyenne a augmenté de 14 % et 86 % respectivement chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (moyenne estimée Clcr = 68,1 ml/min) et modérée (moyenne estimée Clcr = 41,2 ml/min) comparée aux volontaires sains (moyenne estimée Clcr = 120 ml/min). La Cmax moyenne n'a pas augmenté chez les patients présentant une insuffisance rénale légère et a augmenté de 12 % chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée. Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ($50 \leq \text{Clcr} < 80$ mL/min). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ($30 \leq \text{Clcr} < 50$ mL/min) ou sévère ($\text{Clcr} < 30$ mL/min), et atteints de cancer du sein et de métastases osseuses, traités pour la prévention des complications osseuses, les recommandations de posologie doivent être suivies (voir rubrique 4.2).

Insuffisants hépatiques (voir rubrique 4.2)

On ne dispose pas de données pharmacocinétiques concernant l'acide ibandronique chez l'insuffisant hépatique. Le foie ne joue aucun rôle significatif dans la clairance de l'acide ibandronique, qui n'est pas métabolisé mais éliminé de la circulation par excrétion rénale et absorption osseuse. Par conséquent, aucune modification de la posologie n'est nécessaire chez l'insuffisant hépatique. De plus, comme la liaison de l'acide ibandronique aux protéines plasmatiques est approximativement de 87 % aux doses thérapeutiques, l'hypoprotéïnémie chez les insuffisants hépatiques sévères est peu susceptible de conduire à des augmentations de la fraction libre plasmatique cliniquement significatives.

Personnes âgées (voir rubrique 4.2)

Dans une analyse multifactorielle, l'âge n'est apparu comme un facteur indépendant pour aucun des paramètres pharmacocinétiques étudiés. Comme la fonction rénale diminue avec l'âge, il s'agit du seul facteur à prendre en considération (voir le paragraphe sur l'insuffisance rénale).

Population pédiatrique (voir rubriques 4.2 et 5.1)

On ne dispose pas de données sur l'utilisation de Bondronat chez les patients de moins de 18 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme et ont peu de signification clinique. Comme avec les autres bisphosphonates, le rein a été identifié comme le principal organe cible de la toxicité systémique.

Potentiel mutagène et carcinogène :

Aucune indication d'un potentiel carcinogène n'a été observée. Les tests de génotoxicité n'ont mis en évidence aucun effet génotoxique pour l'acide ibandronique.

Toxicité de la reproduction :

Il n'a été mis en évidence ni effet toxique fœtal direct ni effet tératogène de l'acide ibandronique chez le rat et le lapin traités par voie intraveineuse. Lors des études de reproduction menées chez le rat par voie orale, les effets sur la fécondité ont consisté en une augmentation des pertes préimplantatoires à des doses de 1 mg/kg/jour et plus. Lors des études de reproduction menées chez le rat par voie

intraveineuse, l'acide ibandronique a conduit à une diminution du nombre de spermatozoïdes à des doses de 0,3 et 1 mg/kg/jour et une diminution de la fécondité chez les mâles à 1 mg/kg /jour et chez les femelles à 1,2 mg/kg/jour. Les effets indésirables de l'acide ibandronique dans les études de reproduction chez le rat ont été ceux attendus avec la classe des bisphosphonates. Ils incluent une réduction du nombre des sites d'implantation, une interférence avec la mise bas naturelle (dystocie), une augmentation des anomalies viscérales (syndrome de la jonction pyélo-urétérale) et dentaires chez la génération F1 chez le rat.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Acide acétique (99 %)
Acétate de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Pour éviter des incompatibilités potentielles, la solution Bondronat à diluer pour perfusion ne sera diluée que dans une solution isotonique de chlorure de sodium ou une solution de glucose à 5 %.

Bondronat ne doit pas être mélangé avec des solutions contenant du calcium.

6.3 Durée de conservation

5 ans
Après reconstitution : 24 heures

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation avant reconstitution.

Après reconstitution : à conserver au réfrigérateur (entre + 2°C et + 8°C)

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si ce n'est pas le cas, les conditions de conservation et d'utilisation après reconstitution sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas normalement excéder 24 heures entre + 2°C et + 8°C, à moins que la reconstitution n'ait été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Bondronat est disponible en boîtes contenant 1, 5 et 10 flacons (flacon de verre de type I de 6 ml avec un bouchon en bromobutyl). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. La libération des produits pharmaceutiques dans l'environnement doit être minimisée.

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

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv

DK-2300 København S
Danemark

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/012/011
EU/1/96/012/012
EU/1/96/012/013

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 25 juin 1996

Date du dernier renouvellement : 25 juin 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Solution à diluer pour perfusion

Atnahs Pharma Denmark ApS
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danemark

Universal Farma, S.L.
C/ El Tejido
2 Azuqueca de Henares
19200 Guadalajara
Espagne

Comprimé pelliculé

IL CSM Clinical Supplies Management GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
Lörrach
Baden-Württemberg
79539, Allemagne

Atnahs Pharma Denmark ApS
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danemark

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Rapports périodiques actualisés de sécurité

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Mesures additionnelles de minimisation du risque

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer de la mise en place d'une carte patient contenant des informations sur les ostéonécroses de la mâchoire.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Emballage Extérieur****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Bondronat 2 mg solution à diluer pour perfusion
acide ibandronique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 2 mg d'acide ibandronique (sous forme sodique monohydratée).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acétate de sodium, chlorure de sodium, acide acétique et eau pour préparations injectables. Pour plus d'information, se reporter à la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Pour perfusion intraveineuse, après dilution

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation avant reconstitution.
Après dilution la solution pour perfusion est stable pendant 24 heures entre + 2°C et + 8°C (au réfrigérateur)

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danemark

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/012/004

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Bondronat 2 mg solution à diluer pour perfusion
acide ibandronique
Voie I.V.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

2 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Emballage Extérieur****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Bondronat 50 mg comprimés pelliculés
acide ibandronique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg d'acide ibandronique (sous forme sodique monohydraté).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Les comprimés contiennent du lactose monohydraté. Pour plus d'information, se reporter à la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

28 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ne pas sucer, mâcher ou écraser les comprimés
Lire la notice avant utilisation
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danemark

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/012/009 : 28 comprimés pelliculés

EU/1/96/012/010 : 84 comprimés pelliculés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

bondronat 50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**
Plaquette thermoformée

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bondronat 50 mg comprimés pelliculés
Acide ibandronique

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Lun
Mar
Mer
Jeu
Ven
Sam
Dim

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Emballage Extérieur****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Bondronat 6 mg solution à diluer pour perfusion
acide ibandronique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 6 mg d'acide ibandronique (sous forme sodique monohydratée).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acétate de sodium, chlorure de sodium, acide acétique et eau pour préparations injectables. Pour plus d'information, se reporter à la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
1 flacon
5 flacons
10 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Pour perfusion intraveineuse, après dilution

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation avant reconstitution.
Après dilution la solution pour perfusion est stable pendant 24 heures entre + 2°C et +8°C (au réfrigérateur)

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danemark

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/012/011 : 1 flacon
EU/1/96/012/012: 5 flacons
EU/1/96/012/013: 10 flacons

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

Flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Bondronat 6 mg solution à diluer pour perfusion
acide ibandronique
Voie I.V.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

6 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Bondronat 2 mg solution à diluer pour perfusion acide ibandronique

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Bondronat et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Bondronat
3. Comment recevoir Bondronat
4. Effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Bondronat
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Bondronat et dans quel cas est-il utilisé

Bondronat contient la substance active acide ibandronique. Il appartient à une classe de médicaments appelée bisphosphonates.

Bondronat est utilisé chez l'adulte et vous est prescrit si vous avez un cancer du sein qui s'est propagé dans les os (il s'agit de « métastases osseuses »).

- Il aide à prévenir la fracture des os
- Il aide à prévenir d'autres complications osseuses qui pourraient nécessiter une chirurgie ou une radiothérapie.

Bondronat peut aussi être prescrit si vous avez un taux élevé de calcium dans le sang dû à une tumeur.

Bondronat agit en réduisant la quantité de calcium qui est perdue à partir des os. Cela aide à stopper l'affaiblissement des os.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Bondronat

Ne recevez jamais Bondronat

- si vous êtes allergique à l'acide ibandronique ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament listés à la rubrique 6.
- si vous avez, ou avez déjà eu, un faible taux de calcium dans le sang.

Ne recevez jamais ce médicament si vous êtes dans un des cas mentionnés ci-dessus. En cas d'incertitude, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de recevoir Bondronat.

Mises en garde et précautions

Un effet indésirable appelé ostéonécrose de la mâchoire (ONM) (lésions osseuses de la mâchoire) a été très rarement rapporté après commercialisation chez les patients traités par Bondronat pour un cancer. L'ONM peut aussi survenir après l'arrêt du traitement.

Il est important d'essayer de prévenir le développement d'une ONM car c'est une affection douloureuse qui peut être difficile à traiter. Certaines précautions doivent être suivies dans le but de réduire le risque de développer une ostéonécrose de la mâchoire.

Avant de recevoir votre traitement, informez votre médecin, pharmacien ou infirmier (professionnel de santé) si :

- vous présentez des problèmes au niveau de votre bouche ou de vos dents tels qu'une mauvaise santé dentaire, une maladie des gencives, ou qu'une extraction dentaire est prévue
- vous ne recevez pas de soins dentaires réguliers ou n'avez pas eu un bilan dentaire depuis longtemps
- vous êtes fumeur (car cela peut augmenter le risque de problèmes dentaires)
- vous avez déjà été traité avec un bisphosphonate (utilisé pour traiter ou prévenir des troubles osseux)
- vous prenez des médicaments appelés corticoïdes (tels que la prednisolone ou la dexaméthasone)
- vous avez un cancer.

Votre médecin peut vous demander de faire un examen dentaire avant de commencer le traitement par Bondronat.

Pendant votre traitement, vous devez maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire (y compris un brossage régulier des dents) et suivre des examens dentaires réguliers. Si vous portez des prothèses dentaires, vous devez vous assurer qu'elles s'adaptent correctement. Si vous êtes sous traitement dentaire ou allez subir une chirurgie dentaire (telle que des extractions dentaires), informez votre médecin de votre traitement dentaire et informez votre dentiste que vous êtes traité par Bondronat.

Contactez immédiatement votre médecin et votre dentiste si vous rencontrez des problèmes au niveau de votre bouche ou de vos dents comme un déchaussement des dents, une douleur ou un gonflement, une non-cicatrisation des plaies ou un écoulement, car ces symptômes pourraient être des signes d'une ostéonécrose de la mâchoire.

Des fractures atypiques des os longs, tels que le cubitus et le tibia, ont également été rapportées chez des patients recevant un traitement à long terme avec l'ibandronate. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou nul et certains patients ressentent une douleur à l'endroit de la fracture avant de présenter une fracture complète.

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de recevoir Bondronat :

- si vous êtes allergique à un autre bisphosphonate
- si vous avez des taux de vitamine D, calcium ou d'autres minéraux élevés ou bas
- si vous avez des troubles rénaux
- si vous avez des problèmes cardiaques et que votre médecin vous a recommandé de limiter votre apport quotidien en liquides.

Des cas de réaction allergique grave, parfois d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par l'acide ibandronique par voie intraveineuse.

Si vous présentez l'un des symptômes suivants, tels qu'un essoufflement/ une difficulté à respirer, une sensation de gorge serrée, un gonflement de la langue, des vertiges, une sensation de perte de conscience, une rougeur ou un gonflement du visage, une éruption cutanée sur le corps, des nausées et des vomissements, vous devez prévenir immédiatement votre médecin ou votre infirmière (voir rubrique 4).

Enfants et adolescents

Bondronat ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Bondronat

Si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre un autre médicament, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. En effet, Bondronat peut modifier la façon d'agir des autres médicaments. De même, d'autres médicaments peuvent modifier la façon d'agir de Bondronat.

En particulier, signalez à votre médecin ou à votre pharmacien, si vous recevez un traitement injectable d'un certain type d'antibiotiques appelés « aminosides » comme la gentamicine. En effet, les aminosides et Bondronat peuvent diminuer tous les deux le taux de calcium dans le sang.

Grossesse et allaitement

Ne recevez jamais Bondronat si vous êtes enceinte ou planifiez de l'être ou si vous allaitez. Avant de prendre ce médicament, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pouvez conduire et utiliser des machines car Bondronat ne devrait avoir aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Si vous souhaitez conduire ou utiliser des machines, parlez-en au préalable à votre médecin.

Bondronat contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c'est-à-dire qu'il est « essentiellement sans sodium ».

3. Comment recevoir Bondronat

Administration de ce médicament

- Bondronat est habituellement administré par un médecin ou un autre membre du personnel médical expérimenté dans le traitement du cancer
- il est administré par perfusion dans une veine.

Votre médecin peut demander des analyses de sang régulières durant votre traitement par Bondronat. Ceci a pour but de vérifier que vous recevez la bonne quantité de ce médicament.

Posologie

Votre médecin déterminera la quantité de Bondronat que vous devrez recevoir en fonction de votre maladie.

Si vous avez un cancer du sein qui s'est propagé dans les os, la dose recommandée est de 3 flacons (6 mg) toutes les 3-4 semaines, administrée en perfusion dans une veine pendant au moins 15 minutes.

Si vous avez un taux élevé de calcium dans le sang dû à une tumeur, la dose recommandée est une administration unique de 1 flacon (2 mg) ou 2 flacons (4 mg), selon la gravité de votre maladie. Le médicament doit être administré en perfusion dans une veine en plus de deux heures. Une nouvelle dose peut être envisagée en cas de réponse insuffisante ou si votre maladie réapparaît.

Votre médecin pourra ajuster votre dose et la durée de la perfusion intraveineuse si vous présentez des troubles rénaux.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez un des effets indésirables graves suivants, parlez-en immédiatement à une infirmière ou à un médecin – vous pouvez avoir besoin d'un traitement médical d'urgence :

Rare (peut toucher moins d'une personne sur 1000)

- douleur et inflammation oculaire prolongées
- nouvelle douleur, faiblesse ou inconfort au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne. Vous avez peut-être les signes précoces d'une possible fracture de l'os de la cuisse.

Très rare (peut toucher moins d'une personne sur 10 000)

- douleur ou plaie dans la bouche ou la mâchoire. Vous avez peut-être les signes précoces de problèmes sévères de la mâchoire (ostéonécrose (mort du tissu osseux) de la mâchoire)
- Consultez votre médecin si vous avez une douleur à l'oreille, un écoulement de l'oreille et/ou une infection de l'oreille. Il pourrait s'agir de signes de lésion osseuse de l'oreille
- démangeaisons, gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge, avec des difficultés respiratoires. Vous pouvez avoir une réaction allergique grave, pouvant mettre votre vie en danger (voir rubrique 2)
- réactions cutanées sévères.

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- crise d'asthme

Autres effets indésirables possibles

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- symptômes de type grippal, comprenant fièvre, tremblements et frissons, sensation d'inconfort, fatigue, douleurs osseuses, douleurs musculaire et articulaires. Ces symptômes disparaissent normalement au bout de quelques heures ou de quelques jours. Parlez-en à votre infirmier/ère ou à un médecin si l'un des effets indésirables devient plus gênant ou persiste plus de quelques jours
- augmentation de la température corporelle
- douleur d'estomac et douleur abdominale, indigestion, nausée, vomissements et diarrhée (selles molles)
- faibles taux de calcium ou de phosphate dans le sang
- changements des résultats de tests sanguins tels que des niveaux élevés de Gamma GT ou de créatinine dans le sang
- un problème cardiaque appelé « bloc de branche »
- douleurs osseuses ou musculaires
- mal de tête, vertiges, sensation de faiblesse
- sensation de soif, gorge douloureuse, changements du goût,
- gonflements des jambes et des pieds
- douleurs articulaires, arthrite et autres troubles articulaires
- troubles de la glande parathyroïde
- ecchymose
- infections
- un problème au niveau des yeux appelé « cataracte »
- des problèmes de peau
- des problèmes dentaires.

Peu fréquent (peut toucher moins d'une personne sur 100)

- frissons ou tremblements
- température trop basse (« hypothermie »)
- un trouble touchant les vaisseaux sanguins du cerveau appelé « trouble cérébrovasculaire » (attaque ou hémorragie cérébrale)
- troubles cardiaques et circulatoires (dont palpitations, crise cardiaque, hypertension et varices)
- changements des cellules du sang (« anémie »)
- taux important de phosphatase alcaline dans le sang
- accumulation de liquide et gonflement (« lymphoedème »)
- liquide dans les poumons
- des problèmes à l'estomac comme une « gastroentérite » ou une « gastrite »

- calculs de la vésicule biliaire
- incapacité à uriner, infection urinaire
- migraine
- douleur nerveuse, racine d'un nerf endommagée
- surdité
- augmentation de la sensibilité au son, augmentation de la sensibilité du goût ou du toucher ou changements de l'odorat
- difficultés à avaler
- ulcères de la bouche, gonflement des lèvres (« chéilite »), mycose buccale
- démangeaison ou picotement de la peau autour de la bouche
- douleur pelvienne, sécrétion, démangeaison ou douleur au niveau du vagin
- excroissance de la peau appelée « tumeur bénigne de la peau »
- perte de mémoire
- problèmes de sommeil, sensation d'anxiété, instabilité émotionnelle, fluctuations de l'humeur,
- perte de cheveux
- douleur ou lésion au site d'injection
- perte de poids
- kyste rénal.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi   tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets ind srables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets ind srables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Bondronat

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur l'étiquette après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois
- Après dilution, la solution pour perfusion est stable pendant 24 heures entre +2 C et +8 C (au réfrigérateur)
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution n'est pas limpide ou contient des particules

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Bondronat

- La substance active est l'acide ibandronique. Un flacon de 2 ml de solution à diluer pour perfusion contient 2 mg d'acide ibandronique (sous forme sodique monohydratée)
- Les autres composants sont chlorure de sodium, acide acétique, acétate de sodium et eau pour préparations injectables.

Qu'est ce que Bondronat et contenu de l'emballage extérieur

Bondronat est une solution incolore et limpide. Bondronat est disponible en boîtes de 1 flacon (flacon de verre de type I de 2 ml avec un bouchon en bromobutyl).

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et Fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
 restads Boulevard 108, 5.tv

DK-2300 København S
Danemark

Fabricant

Atnahs Pharma Denmark ApS
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danemark

Ou

Universal Farma, S.L.
C/ El Tejido
2 Azuqueca de Henares
19200 Guadalajara
Espagne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Posologie : Prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses

La dose recommandée pour la prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses est de 6 mg par voie intraveineuse toutes les 3-4 semaines. La dose doit être perfusée pendant au moins 15 minutes.

Insuffisants rénaux

Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ($50 \leq \text{CLcr} < 80$ mL/min). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ mL/min) ou sévère ($\text{CLcr} < 30$ mL/min), et atteints de cancer du sein et de métastases osseuses, traités pour la prévention des complications osseuses, les recommandations suivantes de posologie doivent être suivies:

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie	Volume de perfusion ¹ et Durée de perfusion ²
≥ 50 CLcr < 80	6 mg (6 ml de solution à diluer pour perfusion)	100 ml sur 15 minutes
≥ 30 CLcr < 50	4 mg (4 ml de solution à diluer pour perfusion)	500 ml sur 1 heure
< 30	2 mg (2 ml de solution à diluer pour perfusion)	500 ml sur 1 heure

¹ Solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou solution de glucose à 5 %

² Administration toutes les 3-4 semaines

Une durée de perfusion de 15 minutes n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'un cancer avec une clairance de la créatinine < 50 ml/min.

Posologie : Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs

Bondronat est habituellement administré en milieu hospitalier. La posologie est déterminée par le médecin en fonction des facteurs suivants :

Avant le traitement par Bondronat, le patient doit être correctement hydraté au besoin avec du chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). La sévérité de l'hypercalcémie et le type de tumeur doivent être pris en compte. Chez la plupart des patients ayant une hypercalcémie sévère (calcémie corrigée en fonction de l'albumine* ≥ 3 mmol/l ou ≥ 12 mg/dl), la posologie est de 4 mg en dose unique. Chez les patients ayant une hypercalcémie modérée (calcémie corrigée en fonction de l'albumine < 3 mmol/l ou < 12 mg/dl), la posologie efficace est de 2 mg. La posologie la plus élevée utilisée au cours des essais cliniques était de 6 mg mais cette posologie n'apporte pas de bénéfice supplémentaire en termes d'efficacité.

*Remarque La calcémie corrigée en fonction de l'albumine est calculée comme suit :

Calcémie corrigée en fonction de l'albumine (mmol/l) = calcémie (mmol/l) - [0,02 x albumine (g/l)] + 0,8

ou

Calcémie corrigée en fonction de l'albumine (mg/dl) = calcémie (mg/dl) + 0,8 x [4 - albumine (g/dl)]

Pour convertir la calcémie corrigée en fonction de l'albumine de mmol/l en mg/dl, multiplier par 4.

Dans la plupart des cas, une calcémie élevée peut être ramenée à la normale en l'espace de 7 jours. Le délai médian de rechute (retour de la calcémie corrigée en fonction de l'albumine à une valeur

supérieure à 3 mmol/l) était de 18 à 19 jours aux doses de 2 mg et 4 mg. Le délai médian de rechute était de 26 jours pour une dose de 6 mg.

Mode et voie d'administration

La solution Bondronat à diluer pour perfusion doit être administrée en perfusion intraveineuse.

A cette fin, le contenu du flacon doit être utilisé comme suit :

- Prévention des complications osseuses : le contenu du flacon doit être ajouté à 100 ml de solution isotonique de chlorure de sodium ou à 100 ml de solution de dextrose à 5% et doit être perfusé pendant au moins 15 minutes. Voir également la rubrique ci-dessus pour la posologie chez les insuffisants rénaux
- Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs : le contenu du flacon doit être ajouté à 500 ml de solution isotonique de chlorure de sodium ou à 500 ml de solution de dextrose à 5% et doit être perfusé pendant 2 heures.

Remarque :

Pour éviter des incompatibilités potentielles, Bondronat ne sera dilué que dans la solution isotonique de chlorure de sodium ou la solution de glucose à 5 %. Bondronat ne doit pas être mélangé avec des solutions contenant du calcium.

Les solutions diluées sont à usage unique. Seules les solutions limpides exemptes de particules doivent être utilisées.

Il est recommandé d'utiliser immédiatement le produit une fois dilué (cf. chapitre 5 de la notice "Comment conserver Bondronat ?").

La solution Bondronat à diluer pour perfusion doit être administrée en perfusion intraveineuse. Il faut veiller à ne pas administrer la solution Bondronat à diluer pour perfusion par voie intra-artérielle ou péri-veineuse car cela est susceptible de causer des lésions tissulaires.

Fréquence d'administration

Dans le traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs, Bondronat est généralement administré en perfusion unique.

Pour la prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses, la perfusion de Bondronat est répétée toutes les 3 à 4 semaines.

Durée du traitement

Un nombre limité de patients (50 patients) a reçu une seconde perfusion pour hypercalcémie. En cas d'hypercalcémie récidivante ou d'efficacité insuffisante, il est possible de renouveler le traitement.

Pour les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses, la perfusion de Bondronat doit être administrée toutes les 3 à 4 semaines. Dans les essais cliniques, le traitement a été poursuivi pendant 96 semaines.

Surdosage

A ce jour aucun cas d'intoxication aiguë par Bondronat n'a été rapporté. Etant donné que des études précliniques utilisant des doses élevées ont révélé les reins et le foie comme organes-cibles de la toxicité, les fonctions rénale et hépatique doivent être surveillées.

Toute hypocalcémie (taux sérique de calcium très bas) avec symptômes cliniques doit être corrigée par l'administration intraveineuse de gluconate de calcium.

Notice : Information du patient

Bondronat 50 mg comprimés pelliculés acide ibandronique

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Bondronat et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Bondronat
3. Comment prendre Bondronat
4. Effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Bondronat
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Bondronat et dans quel cas est-il utilisé

Bondronat contient la substance active acide ibandronique. Il appartient à une classe de médicaments appelée bisphosphonates.

Bondronat est utilisé chez l'adulte et vous est prescrit si vous avez un cancer du sein qui s'est propagé dans les os (il s'agit de « métastases osseuses »).

- Il aide à prévenir la fracture des os
- Il aide à prévenir d'autres complications osseuses qui pourraient nécessiter une chirurgie ou une radiothérapie.

Bondronat agit en réduisant la quantité de calcium qui est perdue à partir des os. Cela aide à stopper l'affaiblissement des os.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Bondronat

Ne prenez jamais Bondronat

- si vous êtes allergique à l'acide ibandronique ou à l'un des autres composants contenus dans Bondronat listés à la rubrique 6.
- si vous présentez des problèmes d'œsophage tels qu'un rétrécissement de l'œsophage ou une difficulté à avaler
- si vous ne pouvez pas être debout ou assis en position verticale pendant au moins une heure (60 minutes)
- si vous avez ou avez déjà eu un faible taux de calcium dans le sang. Veuillez consulter votre médecin

Ne prenez jamais ce médicament si vous êtes dans un des cas mentionnés ci-dessus. En cas d'incertitude, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Bondronat.

Mises en garde et précautions

Un effet indésirable appelé ostéonécrose de la mâchoire (ONM) (lésions osseuses de la mâchoire) a été très rarement rapporté après commercialisation chez les patients traités par Bondronat pour un cancer. L'ONM peut aussi survenir après l'arrêt du traitement.

Il est important d'essayer de prévenir le développement d'une ONM car c'est une affection douloureuse qui peut être difficile à traiter. Certaines précautions doivent être suivies dans le but de réduire le risque de développer une ostéonécrose de la mâchoire.

Avant de recevoir votre traitement, informez votre médecin, pharmacien ou infirmier (professionnel de santé) si :

- vous présentez des problèmes au niveau de votre bouche ou de vos dents tels qu'une mauvaise santé dentaire, une maladie des gencives, ou qu'une extraction dentaire est prévue
- vous ne recevez pas de soins dentaires réguliers ou n'avez pas eu un bilan dentaire depuis longtemps
- vous êtes fumeur (car cela peut augmenter le risque de problèmes dentaires)
- vous avez déjà été traité avec un bisphosphonate (utilisé pour traiter ou prévenir des troubles osseux)
- vous prenez des médicaments appelés corticoïdes (tels que la prednisolone ou la dexaméthasone)
- vous avez un cancer.

Votre médecin peut vous demander de faire un examen dentaire avant de commencer le traitement par Bondronat.

Pendant votre traitement, vous devez maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire (y compris un brossage régulier des dents) et suivre des examens dentaires réguliers. Si vous portez des prothèses dentaires, vous devez vous assurer qu'elles s'adaptent correctement. Si vous êtes sous traitement dentaire ou allez subir une chirurgie dentaire (telle que des extractions dentaires), informez votre médecin de votre traitement dentaire et informez votre dentiste que vous êtes traité par Bondronat.

Contactez immédiatement votre médecin et votre dentiste si vous rencontrez des problèmes au niveau de votre bouche ou de vos dents comme un déchaussement des dents, une douleur ou un gonflement, une non-cicatrisation des plaies ou un écoulement, car ces symptômes pourraient être des signes d'une ostéonécrose de la mâchoire.

Adressez-vous à votre médecin, ou votre pharmacien avant de prendre Bondronat :

- si vous êtes allergique à un autre bisphosphonate
- si vous avez des difficultés à avaler ou des problèmes digestifs
- si vous avez des taux de vitamine D ou d'autres minéraux élevés ou bas
- si vous avez des troubles rénaux.

Une irritation, inflammation ou ulcération du tube digestif (œsophage) souvent associées à des symptômes comme une douleur sévère au niveau de la poitrine, douleur sévère après ingestion d'aliment et/ou de boisson, nausée sévère, ou vomissement, peuvent survenir, en particulier si vous n'avez pas bu un grand verre d'eau et/ou si vous vous êtes allongé dans l'heure qui a suivi la prise de Bondronat. Si vous développez ces symptômes, arrêtez de prendre Bondronat et consultez immédiatement votre médecin (voir rubriques 3 et 4).

Enfants et adolescents

Bondronat ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Bondronat

Si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre un autre médicament, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. En effet, Bondronat peut modifier la façon d'agir des autres médicaments. De même, d'autres médicaments peuvent modifier la façon d'agir de Bondronat.

En particulier, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez un des médicaments suivants :

- des suppléments contenant du calcium, du magnésium, du fer ou de l'aluminium
- de l'aspirine et des anti-inflammatoires non stéroïdiens appelés « AINS », comme l'ibuprofène ou le naproxène. En effet, les AINS et Bondronat peuvent tous les deux irriter l'estomac et l'intestin.
- un certain type d'antibiotiques appelés « aminosides » comme la gentamicine. En effet, les aminosides et Bondronat peuvent tous les deux diminuer le taux de calcium dans le sang.

La prise de médicaments diminuant l'acidité de l'estomac comme la cimétidine et la ranitidine, peuvent augmenter légèrement les effets de Bondronat.

Bondronat avec des aliments et des boissons

Ne prenez pas Bondronat avec de la nourriture ou toute autre boisson que de l'eau car Bondronat est moins efficace s'il est pris avec de la nourriture ou des boissons (voir rubrique 3).

Prenez votre comprimé de Bondronat au moins 6 heures après votre dernière prise d'aliments, de boissons ou d'autres médicaments ou suppléments (par exemple les produits contenant du calcium (lait), d'aluminium, de magnésium et de fer) à l'exception de l'eau. Après la prise de votre comprimé, attendez au moins 30 minutes. Vous pourrez prendre par la suite vos premiers aliments et boissons, et vos autres médicaments ou suppléments (voir la rubrique 3).

Grossesse et allaitement

Ne prenez jamais Bondronat si vous êtes enceinte, si vous planifiez de l'être ou si vous allaitez. Avant de prendre ce médicament, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pouvez conduire et utiliser des machines car Bondronat ne devrait avoir aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si vous souhaitez conduire ou utiliser des machines, parlez-en au préalable à votre médecin.

Bondronat comprimés contient du lactose

Si vous savez de votre médecin que vous ne pouvez pas tolérer ou digérer certains sucres (par exemple si vous avez une intolérance au galactose, un déficit en lactase ou des problèmes avec l'absorption du glucose ou du galactose), parlez-en à votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Bondronat

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

Prenez votre comprimé de Bondronat au moins 6 heures après votre dernière prise d'aliments, de boissons ou d'autres médicaments ou suppléments à l'exception de l'eau. De l'eau à forte concentration en calcium ne doit pas être utilisée. Si vous pensez que votre eau de robinet contient des niveaux potentiellement élevés de calcium (eau calcaire), il est conseillé d'utiliser de l'eau en bouteille avec une faible teneur en minéraux.

Votre médecin peut demander des analyses de sang régulières durant votre traitement par Bondronat. Ceci a pour but de vérifier que vous recevez la bonne quantité de ce médicament.

Prise de ce médicament

Il est important que vous preniez Bondronat au bon moment et de la bonne manière. En effet, il peut causer une irritation, une inflammation ou des ulcères du tube digestif/de l'œsophage.

Vous pouvez éviter cela en procédant de la façon suivante :

- Prenez votre comprimé dès que vous vous levez pour la journée avant la première prise d'aliment, de boisson, médicaments ou suppléments
- Prenez votre comprimé uniquement avec un grand verre d'eau peu minéralisée (environ 200 ml). Ne prenez pas votre comprimé avec une autre boisson que de l'eau peu minéralisée
- Avaler le comprimé entier. Ne pas mâcher, sucer, écraser le comprimé. Ne pas laisser fondre le comprimé dans la bouche
- Après avoir pris votre comprimé, attendez au moins 30 minutes. Vous pouvez alors prendre votre premier repas et boisson, et prendre les autres médicaments ou suppléments de la journée
- Rester dans une position verticale (assis ou debout) pendant que vous prenez votre comprimé et pendant l'heure suivante (60 minutes). Sinon, une partie du médicament pourrait remonter dans votre tube digestif/œsophage.

Posologie

La posologie habituelle de Bondronat est d'un comprimé par jour. Si vous souffrez de problèmes rénaux modérés, votre médecin peut réduire la posologie à un comprimé tous les deux jours. Si vous souffrez de problèmes rénaux sévères, votre médecin peut réduire la posologie à un comprimé par semaine.

Si vous avez pris plus de Bondronat que vous n'auriez dû

Si vous prenez trop de comprimés, parlez-en à votre médecin ou rendez vous à l'hôpital immédiatement. Buvez un grand verre de lait. Ne vous faites pas vomir. Ne vous allongez pas.

Si vous oubliez de prendre Bondronat

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous prenez un comprimé par jour, ignorez la dose oubliée. Puis continuez à prendre un comprimé par jour le lendemain, comme d'habitude.

Si vous prenez un comprimé tous les deux jours ou un comprimé par semaine, demandez l'avis de votre médecin ou pharmacien.

Si vous arrêtez de prendre Bondronat

Il est important de prendre Bondronat tant que votre médecin vous le prescrit. En effet, le médicament agira uniquement s'il est pris tout le temps.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez un des effets indésirables graves suivants, arrêtez de prendre Bondronat et consultez un médecin immédiatement – vous pouvez avoir besoin d'un traitement médical d'urgence :

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- sensation générale de malaise, brûlure d'estomac et inconfort quand vous avalez (œsophage inflammé).

Peu fréquent (peut toucher moins d'une personne sur 100)

- maux d'estomac sévères. Il peut s'agir des signes d'un ulcère du premier segment de l'intestin (duodénum) qui saigne ou d'une inflammation de l'estomac (gastrite).

Rare (peut toucher moins d'une personne sur 1000)

- douleur et inflammation oculaire persistente
- nouvelle douleur, faiblesse ou inconfort au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne. Vous avez peut-être les signes précoces d'une possible fracture de l'os de la cuisse.

Très rare (peut toucher moins d'une personne sur 10 000)

- douleur ou plaie dans la bouche ou la mâchoire. Vous avez peut-être les signes précoces de problèmes sévères de la mâchoire (ostéonécrose (mort du tissu osseux) de la mâchoire)
- Consultez votre médecin si vous avez une douleur à l'oreille, un écoulement de l'oreille et/ou une infection de l'oreille. Il pourrait s'agir de signes de lésion osseuse de l'oreille
- démangeaisons, gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge, avec des difficultés respiratoires. Vous pouvez avoir une réaction allergique grave pouvant mettre votre vie en danger
- réactions cutanées sévères.

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- crise d'asthme.

Autres effets indésirables possibles

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- douleur abdominale, indigestion
- faible taux de calcium dans le sang
- faiblesse.

Peu fréquent (peut toucher moins d'une personne sur 100)

- douleur thoracique
- démangeaisons ou picotement de la peau (paresthésie)
- symptômes de type grippal, sensation de malaise ou sensation douloureuse générale
- bouche sèche, goût étrange dans la bouche, difficulté à avaler
- anémie (baisse des globules rouges dans le sang)
- taux élevés d'urée ou d'hormone parathyroïdienne dans le sang.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Bondronat

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la plaquette et la boîte après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois
- À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité
- Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Bondronat

- La substance active est l'acide ibandronique. Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg d'acide ibandronique (sous forme sodique monohydraté).

Les autres composants sont :

- noyau du comprimé : lactose monohydraté, povidone, cellulose microcristalline, crospovidone, acide stéarique purifié, silice colloïdale anhydre
- pelliculage du comprimé : hypromellose, dioxyde de titane (E 171), talc, macrogol 6000.

Qu'est-ce que Bondronat et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont de forme oblongue et de couleur blanche à blanc cassé, portant la mention L2/IT. Ils sont disponibles en boîtes de 28 et 84 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et Fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danemark

Fabricant

IL CSM Clinical Supplies Management GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
Lörrach
Baden-Württemberg
79539, Allemagne

Atnahs Pharma Denmark ApS
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danemark

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

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

Notice : Information du patient

Bondronat 6 mg solution à diluer pour perfusion acide ibandronique

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Bondronat et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Bondronat
3. Comment recevoir Bondronat
4. Effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Bondronat
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Bondronat et dans quel cas est-il utilisé

Bondronat contient la substance active acide ibandronique. Il appartient à une classe de médicaments appelée bisphosphonates.

Bondronat est utilisé chez l'adulte et vous est prescrit si vous avez un cancer du sein qui s'est propagé dans les os (il s'agit de « métastases osseuses »).

- Il aide à prévenir la fracture des os
- Il aide à prévenir d'autres complications osseuses qui pourraient nécessiter une chirurgie ou une radiothérapie.

Bondronat peut aussi être prescrit si vous avez un taux élevé de calcium dans le sang dû à une tumeur.

Bondronat agit en réduisant la quantité de calcium qui est perdue à partir des os. Cela aide à stopper l'affaiblissement des os.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Bondronat

Ne recevez jamais Bondronat

- si vous êtes allergique à l'acide ibandronique ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament listés à la rubrique 6
- si vous avez, ou avez déjà eu un faible taux de calcium dans le sang.

Ne recevez jamais ce médicament si vous êtes dans un des cas mentionnés ci-dessus. En cas d'incertitude, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de recevoir Bondronat.

Mises en garde et précautions

Un effet indésirable appelé ostéonécrose de la mâchoire (ONM) (lésions osseuses de la mâchoire) a été très rarement rapporté après commercialisation chez les patients traités par Bondronat pour un cancer. L'ONM peut aussi survenir après l'arrêt du traitement.

Il est important d'essayer de prévenir le développement d'une ONM car c'est une affection douloureuse qui peut être difficile à traiter. Certaines précautions doivent être suivies dans le but de réduire le risque de développer une ostéonécrose de la mâchoire.

Avant de recevoir votre traitement, informez votre médecin, pharmacien ou infirmier (professionnel de santé) si :

- vous présentez des problèmes au niveau de votre bouche ou de vos dents tels qu'une mauvaise santé dentaire, une maladie des gencives, ou qu'une extraction dentaire est prévue
- vous ne recevez pas de soins dentaires réguliers ou n'avez pas eu un bilan dentaire depuis longtemps
- vous êtes fumeur (car cela peut augmenter le risque de problèmes dentaires)
- vous avez déjà été traité avec un bisphosphonate (utilisé pour traiter ou prévenir des troubles osseux)
- vous prenez des médicaments appelés corticoïdes (tels que la prednisolone ou la dexaméthasone)
- vous avez un cancer.

Votre médecin peut vous demander de faire un examen dentaire avant de commencer le traitement par Bondronat.

Pendant votre traitement, vous devez maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire (y compris un brossage régulier des dents) et suivre des examens dentaires réguliers. Si vous portez des prothèses dentaires, vous devez vous assurer qu'elles s'adaptent correctement. Si vous êtes sous traitement dentaire ou allez subir une chirurgie dentaire (telle que des extractions dentaires), informez votre médecin de votre traitement dentaire et informez votre dentiste que vous êtes traité par Bondronat.

Contactez immédiatement votre médecin et votre dentiste si vous rencontrez des problèmes au niveau de votre bouche ou de vos dents comme un déchaussement des dents, une douleur ou un gonflement, une non-cicatrisation des plaies ou un écoulement, car ces symptômes pourraient être des signes d'une ostéonécrose de la mâchoire.

Des fractures atypiques des os longs, tels que le cubitus et le tibia, ont également été rapportées chez des patients recevant un traitement à long terme avec l'ibandronate. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou nul et certains patients ressentent une douleur à l'endroit de la fracture avant de présenter une fracture complète.

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de recevoir Bondronat :

- si vous êtes allergique à un autre bisphosphonate
- si vous avez des taux de vitamine D, calcium ou d'autres minéraux élevés ou bas
- si vous avez des troubles rénaux
- si vous avez des problèmes cardiaques et que votre médecin vous a recommandé de limiter votre apport quotidien en liquides.

Des cas de réaction allergique grave, parfois d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par l'acide ibandronique par voie intraveineuse.

Si vous présentez l'un des symptômes suivants, tels qu'un essoufflement/ une difficulté à respirer, une sensation de gorge serrée, un gonflement de la langue, des vertiges, une sensation de perte de conscience, une rougeur ou un gonflement du visage, une éruption cutanée sur le corps, des nausées et des vomissements, vous devez prévenir immédiatement votre médecin ou votre infirmière (voir rubrique 4).

Enfants et adolescents

Bondronat ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Bondronat

Si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre un autre médicament, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. En effet, Bondronat peut modifier la façon d'agir des autres médicaments. De même, d'autres médicaments peuvent modifier la façon d'agir de Bondronat.

En particulier, signalez à votre médecin ou à votre pharmacien, si vous recevez un traitement injectable d'un certain type d'antibiotiques appelés « aminosides » comme la gentamicine. En effet, les aminosides et Bondronat peuvent diminuer tous les deux le taux de calcium dans le sang.

Grossesse et allaitement

Ne recevez jamais Bondronat si vous êtes enceinte, ou planifiez de l'être ou si vous allaitez. Avant de prendre ce médicament, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pouvez conduire et utiliser des machines car Bondronat ne devrait avoir aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Si vous souhaitez conduire ou utiliser des machines, parlez-en au préalable à votre médecin.

Bondronat contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c'est-à-dire qu'il est « essentiellement sans sodium ».

3. Comment recevoir Bondronat

Administration de ce médicament

- Bondronat est habituellement administré par un médecin ou un autre membre du personnel médical expérimenté dans le traitement du cancer
- Il est administré par perfusion dans une veine.

Votre médecin peut demander des analyses de sang régulières durant votre traitement par Bondronat. Ceci a pour but de vérifier que vous recevez la bonne quantité de ce médicament.

Posologie

Votre médecin déterminera la quantité de Bondronat que vous devrez recevoir en fonction de votre maladie.

Si vous avez un cancer du sein qui s'est propagé dans les os, la dose recommandée est de 1 flacon (6 mg) toutes les 3-4 semaines, administrée en perfusion dans une veine pendant au moins 15 minutes.

Si vous avez un taux élevé de calcium dans le sang dû à une tumeur, la dose recommandée est une administration unique de 2 mg ou 4 mg, selon la gravité de votre maladie. Le médicament doit être administré en perfusion dans une veine en plus de deux heures. Une nouvelle dose peut être envisagée en cas de réponse insuffisante ou si votre maladie réapparaît.

Votre médecin pourra ajuster votre dose et la durée de la perfusion intraveineuse si vous présentez des troubles rénaux.

Continuer à recevoir Bondronat

Il est important de continuer à recevoir Bondronat tous les mois, tant que votre médecin vous le prescrit. Après 3 à 5 ans de traitement par Bondronat, veuillez consulter votre médecin pour savoir si vous devez continuer à recevoir Bondronat.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez un des effets indésirables graves suivants, parlez-en immédiatement à une infirmière ou à un médecin – vous pouvez avoir besoin d'un traitement médical d'urgence :

Rare (peut toucher moins d'une personne sur 1 000)

- douleur et inflammation oculaire prolongées
- nouvelle douleur, faiblesse ou inconfort au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne. Vous avez peut-être les signes précoces d'une possible fracture de l'os de la cuisse.

Très rare (peut toucher moins d'une personne sur 10 000)

- douleur ou plaie dans la bouche ou la mâchoire. Vous avez peut-être les signes précoces de problèmes sévères de la mâchoire (ostéonécrose (mort du tissu osseux) de la mâchoire)
- Consultez votre médecin si vous avez une douleur à l'oreille, un écoulement de l'oreille et/ou une infection de l'oreille. Il pourrait s'agir de signes de lésion osseuse de l'oreille
- démangeaisons, gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge, avec des difficultés respiratoires. Vous pouvez avoir une réaction allergique grave pouvant mettre votre vie en danger (voir rubrique 2)
- réactions cutanées sévères.

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- crise d'asthme

Autres effets indésirables possibles

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- symptômes de type grippal, comprenant fièvre, tremblements et frissons, sensation d'inconfort, fatigue, douleurs osseuses, douleurs musculaire et articulaires. Ces symptômes disparaissent normalement au bout de quelques heures ou de quelques jours. Parlez-en à votre infirmier/ère ou à un médecin si l'un des effets indésirables devient plus gênant ou persiste plus de quelques jours
- augmentation de la température corporelle
- douleur d'estomac et douleur abdominale, indigestion, nausée, vomissements et diarrhée (selles molles)
- faibles taux de calcium ou de phosphate dans le sang
- changements des résultats de tests sanguins tels que des niveaux élevés de Gamma GT ou de créatinine dans le sang
- un problème cardiaque appelé « bloc de branche »
- douleurs osseuses ou musculaires
- mal de tête, vertiges, sensation de faiblesse
- sensation de soif, gorge douloureuse, changements du goût,
- gonflements des jambes et des pieds
- douleurs articulaires, arthrite et autres troubles articulaires
- troubles de la glande parathyroïde
- ecchymose
- infections
- un problème au niveau des yeux appelé « cataracte »
- des problèmes de peau
- des problèmes dentaires.

Peu fréquent (peut toucher moins d'une personne sur 100)

- frissons ou tremblements

- température trop basse (« hypothermie »)
- un trouble touchant les vaisseaux sanguins du cerveau appelé « trouble cérébrovasculaire » (attaque ou hémorragie cérébrale)
- troubles cardiaques et circulatoires (dont palpitations, crise cardiaque, hypertension et varices)
- changements des cellules du sang (« anémie »)
- taux important de phosphatase alcaline dans le sang
- accumulation de liquide et gonflement (« lymphoedème »)
- liquide dans les poumons
- des problèmes à l'estomac comme une « gastroentérite » ou une « gastrite »
- calculs de la vésicule biliaire
- incapacité à uriner, infection urinaire
- migraine
- douleur nerveuse, racine d'un nerf endommagée
- surdité
- augmentation de la sensibilité au son, augmentation de la sensibilité du goût ou du toucher ou changements de l'odorat
- difficultés à avaler
- ulcères de la bouche, gonflement des lèvres (« ch lilite »), mycose buccale
- démangeaisons ou picotement de la peau autour de la bouche
- douleur pelvienne, sécrétion, démangeaison ou douleur au niveau du vagin
- excroissance de la peau appelée « tumeur bénigne de la peau »
- perte de mémoire
- problèmes de sommeil, sensation d'anxiété, instabilité émotionnelle, fluctuations de l'humeur,
- irritation de la peau
- perte de cheveux
- douleur ou lésion au site d'injection,
- perte de poids
- kyste rénal (sac rempli de liquide dans le rein).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi   tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets ind srables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets ind srables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Bondronat

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur l'étiquette après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois
- Après dilution, la solution pour perfusion est stable pendant 24 heures entre +2 C et +8 C (au réfrigérateur)
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution n'est pas limpide ou contient des particules

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Bondronat

- La substance active est l'acide ibandronique. Un flacon de 6 ml de solution à diluer pour perfusion contient 6 mg d'acide ibandronique (sous forme sodique monohydratée)
- Les autres composants sont chlorure de sodium, acide acétique, acétate de sodium et eau pour préparations injectables.

Qu'est ce que Bondronat et contenu de l'emballage extérieur

Bondronat est une solution incolore et limpide. Bondronat est disponible en boîtes de 1, 5 et 10 flacons (flacon de verre de type I de 6 ml avec un bouchon en bromobutyl). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et Fabricant**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danemark

Fabricant

Atnahs Pharma Denmark ApS
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danemark

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Posologie : Prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses

La dose recommandée pour la prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses est de 6 mg par voie intraveineuse toutes les 3-4 semaines. La dose doit être perfusée pendant au moins 15 minutes.

Insuffisants rénaux

Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ($50 \leq \text{CLcr} < 80$ mL/min). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ mL/min) ou sévère ($\text{CLcr} < 30$ mL/min), et atteints de cancer du sein et de métastases osseuses, traités pour la prévention des complications osseuses, les recommandations suivantes de posologie doivent être suivies:

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie	Volume de perfusion ¹ et Durée de perfusion ²
≥ 50 CLcr < 80	6 mg (6 ml de solution à diluer pour perfusion)	100 ml sur 15 minutes
≥ 30 CLcr < 50	4 mg (4 ml de solution à diluer pour perfusion)	500 ml sur 1 heure
< 30	2 mg (2 ml de solution à diluer pour perfusion)	500 ml sur 1 heure

¹ Solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou solution de glucose à 5 %

² Administration toutes les 3-4 semaines

Une durée de perfusion de 15 minutes n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'un cancer avec une clairance de la créatinine < 50 ml/min.

Posologie : Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs

Bondronat est habituellement administré en milieu hospitalier. La posologie est déterminée par le médecin en fonction des facteurs suivants :

Avant le traitement par Bondronat, le patient doit être correctement hydraté au besoin avec du chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). La sévérité de l'hypercalcémie et le type de tumeur doivent être pris en compte. Chez la plupart des patients ayant une hypercalcémie sévère (calcémie corrigée en fonction de l'albumine* ≥ 3 mmol/l ou ≥ 12 mg/dl), la posologie est de 4 mg en dose unique. Chez les patients ayant une hypercalcémie modérée (calcémie corrigée en fonction de l'albumine < 3 mmol/l ou < 12 mg/dl), la posologie efficace est de 2 mg. La posologie la plus élevée utilisée au cours des essais cliniques était de 6 mg mais cette posologie n'apporte pas de bénéfice supplémentaire en termes d'efficacité.

*Remarque La calcémie corrigée en fonction de l'albumine est calculée comme suit :

Calcémie corrigée en fonction de l'albumine (mmol/l) = calcémie (mmol/l) - [0,02 x albumine (g/l)] + 0,8

ou

Calcémie corrigée en fonction de l'albumine (mg/dl) = calcémie (mg/dl) + 0,8 x [4 - albumine (g/dl)]

Pour convertir la calcémie corrigée en fonction de l'albumine de mmol/l en mg/dl, multiplier par 4.

Dans la plupart des cas, une calcémie élevée peut être ramenée à la normale en l'espace de 7 jours. Le délai médian de rechute (retour de la calcémie corrigée en fonction de l'albumine à une valeur

supérieure à 3 mmol/l) était de 18 à 19 jours aux doses de 2 mg et 4 mg. Le délai médian de rechute était de 26 jours pour une dose de 6 mg.

Mode et voie d'administration

La solution Bondronat à diluer pour perfusion doit être administrée en perfusion intraveineuse.

A cette fin, le contenu du flacon doit être utilisé comme suit :

- Prévention des complications osseuses : le contenu du flacon doit être ajouté à 100 ml de solution isotonique de chlorure de sodium ou à 100 ml de solution de dextrose à 5% et doit être perfusé pendant au moins 15 minutes. Voir également la rubrique ci-dessus pour la posologie chez les insuffisants rénaux.
- Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs : le contenu du flacon doit être ajouté à 500 ml de solution isotonique de chlorure de sodium ou à 500 ml de solution de dextrose à 5% et doit être perfusé pendant 2 heures.

Remarque :

Pour éviter des incompatibilités potentielles, Bondronat ne sera dilué que dans la solution isotonique de chlorure de sodium ou la solution de glucose à 5 %. Bondronat ne doit pas être mélangé avec des solutions contenant du calcium.

Les solutions diluées sont à usage unique. Seules les solutions limpides exemptes de particules doivent être utilisées.

Il est recommandé d'utiliser immédiatement le produit une fois dilué (cf. chapitre 5 de la notice "Comment conserver Bondronat ?").

La solution Bondronat à diluer pour perfusion doit être administrée en perfusion intraveineuse. Il faut veiller à ne pas administrer la solution Bondronat à diluer pour perfusion par voie intra-artérielle ou péri-veineuse car cela est susceptible de causer des lésions tissulaires.

Fréquence d'administration

Dans le traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs, Bondronat est généralement administré en perfusion unique.

Pour la prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses, la perfusion de Bondronat est répétée toutes les 3 à 4 semaines.

Durée du traitement

Un nombre limité de patients (50 patients) a reçu une seconde perfusion pour hypercalcémie. En cas d'hypercalcémie récidivante ou d'efficacité insuffisante, il est possible de renouveler le traitement.

Pour les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses, la perfusion de Bondronat doit être administrée toutes les 3 à 4 semaines. Dans les essais cliniques, le traitement a été poursuivi pendant 96 semaines.

Surdosage

A ce jour aucun cas d'intoxication aiguë par Bondronat n'a été rapporté. Etant donné que des études précliniques utilisant des doses élevées ont révélé les reins et le foie comme organes-cibles de la toxicité, les fonctions rénale et hépatique doivent être surveillées.

Toute hypocalcémie (taux sérique de calcium très bas) avec symptômes cliniques doit être corrigée par l'administration intraveineuse de gluconate de calcium.