

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bonviva 150 mg, comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'acide ibandronique (sous forme sodique monohydraté).

Excipients à effet notoire :

Contient 154,6 mg de lactose anhydre (équivalent à 162,75 mg de lactose monohydraté)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés de couleur blanche à blanc cassé, de forme oblongue, portant la mention « BNVA » sur une face et la mention « 150 » sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme à risque augmenté de fracture (voir rubrique 5.1).

Une réduction du risque de fractures vertébrales a été démontrée, l'efficacité sur les fractures du col du fémur n'a pas été établie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée est de 1 comprimé pelliculé à 150 mg une fois par mois.

Il est préconisé de toujours prendre le comprimé à la même date chaque mois.

Bonviva doit être pris le matin à jeun (après un jeûne d'au moins 6 heures) et 1 heure avant la première prise d'aliments ou de boissons (autre que l'eau) de la journée (voir rubrique 4.5) ou la prise de tout autre médicament ou supplément (y compris le calcium) par voie orale.

En cas d'oubli de la dose mensuelle, il faut avertir la patiente de prendre un comprimé de Bonviva 150 mg le lendemain matin du jour où l'oubli est constaté, sauf si l'intervalle avant la prise suivante est de moins d'une semaine. La patiente reviendra ensuite à son rythme mensuel d'administration, aux dates initialement prévues.

Si l'intervalle avant la prise suivante est de moins d'une semaine, la patiente attendra la date de la prise suivante puis poursuivra son rythme mensuel d'administration, aux dates prévues.

La patiente ne doit pas prendre deux comprimés la même semaine.

Les patientes doivent être supplémentées en calcium et/ou en vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants (voir rubriques 4.4 et 4.5).

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

Populations particulières

Insuffisants rénaux

En raison d'une expérience clinique limitée, l'utilisation de Bonviva n'est pas recommandée chez les patientes présentant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2). Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, caractérisée par une clairance de la créatinine supérieure ou égale à 30 ml/min.

Insuffisants hépatiques

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

Personnes âgées (>65 ans)

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

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation spécifique de Bonviva chez l'enfant de moins de 18 ans et Bonviva n'a pas été étudié dans cette population (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Mode d'administration

Voie orale.

- Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau (180 à 240 ml d'eau du robinet ou eau faiblement minéralisée), la patiente se tenant droite, en position assise ou debout. 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 patientes ne doivent pas s'allonger pendant l'heure qui suit la prise de Bonviva.
- L'eau est la seule boisson pouvant être prise avec Bonviva.
- Les patientes ne doivent pas mâcher ou sucer le comprimé en raison du risque potentiel d'ulcérations oropharyngées.

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 achalasia
- Incapacité à rester en position droite (assise ou debout) pendant au moins 60 minutes

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypocalcémie

L'hypocalcémie préexistante doit être corrigée avant de débiter le traitement par Bonviva. Les autres troubles du métabolisme osseux et minéral doivent aussi être efficacement traités. Il est important d'assurer à toutes les patientes des apports adéquats en calcium et en vitamine D.

Irritations gastro-intestinales

Les bisphosphonates administrés oralement peuvent entraîner une irritation localisée de la muqueuse gastrointestinale supérieure. Compte-tenu de ces effets irritants possibles et d'un potentiel d'aggravation de la maladie, la prudence est recommandée lorsque Bonviva est administré chez des patients présentant des problèmes actifs du tractus gastrointestinal 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 Bonviva 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 sévères et avec complications, ont été rapportés sous bisphosphonates oraux depuis la commercialisation.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les bisphosphonates étant tous deux associés à une irritation gastro-intestinale, la prudence sera de mise en cas d'administration concomitante.

Ostéonécrose de la mâchoire

Depuis la commercialisation, des ostéonécroses de la mâchoire (ONM) ont été très rarement rapportées chez les patients recevant Bonviva pour ostéoporose (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 Bonviva 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 Bonviva. Pendant la durée du traitement, les interventions dentaires invasives doivent être effectuées avec prudence et à distance de l'administration de Bonviva.

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 Bonviva 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).

Insuffisance rénale

En raison d'une expérience clinique limitée, l'utilisation de Bonviva n'est pas recommandée chez les patientes ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min (voir rubrique 5.2).

Intolérance au galactose

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Interaction avec les aliments

La biodisponibilité orale de l'acide ibandronique est généralement réduite en présence d'aliments. En particulier, les produits contenant du calcium y compris le lait et d'autres cations polyvalents (comme l'aluminium, le magnésium, le fer) sont susceptibles d'interférer avec l'absorption de Bonviva, comme cela a été observé dans les études chez l'animal. Par conséquent, les patientes doivent être à jeun depuis au moins 6 heures lorsqu'elles prennent Bonviva et elles doivent rester à jeun pendant l'heure suivant la prise de Bonviva (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 non plus révélé inducteur du système du cytochrome P450 hépatique chez le rat (voir la rubrique 5.2). L'acide ibandronique est éliminé uniquement par excrétion rénale et il ne subit aucune biotransformation.

Suppléments de calcium, antiacides et certains médicaments administrés par voie orale contenant des cations polyvalents

Les suppléments de calcium, les antiacides et certains médicaments administrés par voie orale contenant des cations polyvalents (comme l'aluminium, le magnésium, le fer) sont susceptibles d'interférer avec l'absorption de Bonviva. Par conséquent, les patientes doivent s'abstenir de prendre d'autres médicaments par voie orale pendant au moins 6 heures avant et pendant 1 heure après la prise de Bonviva.

Acide acétylsalicylique ou AINS

L'acide acétylsalicylique, les Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) et les bisphosphonates étant associés à une irritation gastro-intestinale, une attention particulière doit être apportée en cas d'administration concomitante (voir la rubrique 4.4).

Antihistaminiques (H2) ou inhibiteurs de la pompe à protons

Dans l'étude BM 16549, étude comparant la prise de Bonviva une fois par jour et une fois par mois, sur plus des 1500 patientes incluses, respectivement 14 % et 18 % des patientes étaient sous antihistaminiques (H2) ou inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) après un an et deux ans de traitement. Chez ces patientes, la fréquence des troubles digestifs hauts a été similaire chez les patientes traitées par Bonviva 150 mg une fois par mois et chez celles recevant de l'acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour.

Chez des volontaires sains de sexe masculin et chez des femmes ménopausées, l'administration intraveineuse de ranitidine a augmenté d'environ 20 % la biodisponibilité de l'acide ibandronique, probablement du fait d'une réduction de l'acidité gastrique. Toutefois, comme cette augmentation reste dans les limites de variabilité normale de la biodisponibilité de l'acide ibandronique, aucune modification de la posologie n'est jugée nécessaire lorsque Bonviva est administré avec des antagonistes des récepteurs H2 ou d'autres substances actives qui élèvent le pH gastrique.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Bonviva est à utiliser uniquement chez les femmes ménopausées et ne doit pas être pris par les femmes en âge de procréer.

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.

Bonviva ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Le passage de l'acide ibandronique dans le lait maternel n'est pas connu. Les études menées chez des rates allaitant ont démontré la présence de faibles quantités d'acide ibandronique dans le lait après administration intraveineuse.

Bonviva ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

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 fertilité. Lors des études menées chez le rat par voie intraveineuse, l'acide ibandronique a diminué la fertilité. 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 Bonviva 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 les plus graves rapportés sont les réactions/chocs anaphylactiques, les fractures atypiques du fémur, les ostéonécroses de la mâchoire, les irritations gastro-intestinales, les inflammations oculaires (voir le paragraphe «Description des effets indésirables sélectionnés » et la rubrique 4.4).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des arthralgies et des symptômes pseudo-grippaux. Ces symptômes apparaissent habituellement lors de la première administration. Ils sont généralement de courte durée, d'intensité légère à modérée et disparaissent habituellement lors de la poursuite du traitement sans nécessiter de mesures particulières (voir le paragraphe « Syndrome pseudo-grippal »).

Liste des effets indésirables

Une liste complète des effets indésirables connus est présentée dans le tableau 1.

La tolérance d'un traitement oral par l'acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour a été évaluée chez 1251 patientes incluses dans 4 études cliniques contrôlées versus placebo, dont la grande majorité provenait de l'étude pivot évaluant l'efficacité anti-fracturaire sur trois ans (MF 4411).

Dans l'étude BM 16549, étude effectuée sur deux ans dans l'ostéoporose post-ménopausique, la tolérance globale de Bonviva 150 mg une fois par mois a été similaire à celle de l'acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour. Le pourcentage de patientes ayant présenté un effet indésirable a été respectivement à un an et deux ans de 22,7 % et 25,0 % sous Bonviva 150 mg une fois par mois. Dans la plupart des cas, ces effets n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes selon la classification MedDRA et catégories de fréquence.

Les catégories de fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés chez les femmes ménopausées traitées par Bonviva 150 mg une fois par mois ou par l'acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour dans les études de phase III BM 16549 et MF 4411 et depuis la commercialisation.

Système organe classe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	
Affections du système immunitaire		Exacerbation de l'asthme	Réactions d'hypersensibilité	Réaction/choc anaphylactique *†	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		hypocalcémie†			
Affections du système nerveux	Céphalées	Sensation vertigineuse			
Affections oculaires			Inflammation oculaire*†		
Affections gastro-intestinales*	Œsophagite, gastrite, reflux gastro-oesophagien, dyspepsie, diarrhées, douleurs abdominales, nausées	Œsophagites incluant ulcérations ou sténoses de l'œsophage et dysphagie, vomissements, flatulences	Duodénite		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée		Angio-œdème, œdème de la face, urticaire	Syndrome de Stevens-Johnson†, érythème polymorphe†, dermatite bulleuse†	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies, myalgies, douleurs musculo-squelettiques, crampe musculaire, raideur musculaire	Douleurs dorsales	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
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Syndrome pseudo-grippal*	Fatigue			

* Se reporter aux informations complémentaires ci-dessous

† identifié depuis la commercialisation

Description des effets indésirables sélectionnés

Affections gastro-intestinales

L'étude conduite avec Bonviva une fois par mois a inclus des patientes ayant des antécédents digestifs notamment ulcère gastro-duodénal sans hémorragie ou hospitalisation récentes, ainsi que des patients ayant une dyspepsie ou un reflux contrôlés par un traitement. Chez ces patientes, il n'y a pas eu de

différence d'incidence des effets indésirables digestifs hauts entre les deux schémas posologiques, 150 mg une fois par mois et 2,5 mg une fois par jour.

Syndrome pseudo-grippal

Le syndrome pseudo-grippal inclut des effets tels que myalgies, arthralgies, fièvre, frissons, fatigue, nausées, perte d'appétit ou douleurs osseuses.

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 Bonviva. Toutefois, d'après les connaissances acquises sur cette classe médicamenteuse, un surdosage par voie orale peut conduire à des effets indésirables au niveau de la partie haute du tube digestif (tels que : embarras gastrique, dyspepsie, œsophagite, gastrite ou ulcère) ou à une hypocalcémie. Du lait ou des antiacides doivent être administrés pour chélater Bonviva et les effets indésirables doivent faire l'objet d'un traitement symptomatique. En raison du risque d'irritation œsophagienne, il faut éviter d'induire des vomissements et la patiente doit rester assise ou debout.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour le traitement des maladies osseuses, bisphosphonates, Code ATC : M05B A06

Mécanisme d'action

L'acide ibandronique est un bisphosphonate très puissant appartenant à la classe des amino-bisphosphonates, qui agissent sélectivement sur le tissu osseux et inhibent spécifiquement l'activité

des ostéoclastes sans affecter directement la formation osseuse. Il n'interfère pas avec le recrutement des ostéoclastes. L'acide ibandronique conduit progressivement à un gain net de masse osseuse et à une diminution de l'incidence des fractures en diminuant chez la femme ménopausée le remodelage osseux excessif jusqu'aux valeurs observées avant la ménopause.

Effets pharmacodynamiques

L'action pharmacodynamique de l'acide ibandronique consiste à inhiber la résorption osseuse. In vivo, l'acide ibandronique prévient la destruction osseuse provoquée expérimentalement par l'arrêt de la fonction gonadique, les rétinoïdes, les tumeurs ou les extraits de tumeurs. Chez de jeunes rats (en croissance rapide), la résorption osseuse endogène est également inhibée, ce qui conduit à une masse osseuse normale augmentée par comparaison aux animaux non traités.

Les modèles animaux confirment que l'acide ibandronique est un inhibiteur très puissant de l'activité ostéoclastique. Chez des rats en phase de croissance, il n'est pas apparu d'altération de la minéralisation même à des doses supérieures à 5000 fois la dose nécessaire au traitement de l'ostéoporose.

L'administration à long terme, aussi bien quotidienne qu'intermittente (intervalles prolongés sans administration) chez le rat, le chien et le singe s'est accompagnée de la formation d'un nouveau tissu osseux de qualité normale et de résistance mécanique identique ou augmentée même à des doses toxiques. Chez l'Homme, l'efficacité d'un traitement quotidien et intermittent (périodes de 9-10 semaines sans administration) par l'acide ibandronique a été confirmée dans un essai clinique (MF 4411), au cours duquel l'acide ibandronique a démontré son efficacité anti-fracturaire.

Dans des modèles animaux, l'acide ibandronique a induit des modifications biochimiques indiquant une inhibition dose-dépendante de la résorption osseuse, incluant une diminution des marqueurs biochimiques urinaires de la dégradation du collagène osseux (tels que la désoxypyridinoline et les N-télopeptides du collagène de type I (NTX)).

Lors d'une étude de bioéquivalence de Phase 1 menée chez 72 patientes ménopausées ayant reçu au total quatre doses orales de 150 mg à intervalles de 28 jours, l'inhibition du CTX sérique a été observée dès le premier jour suivant la première administration (inhibition médiane : 28 %), l'inhibition maximale médiane (69 %) étant atteinte 6 jours plus tard. Après les 3^{ème} et 4^{ème} administrations, l'inhibition maximale médiane du 6^{ème} jour après la prise a été de 74 %, l'inhibition médiane diminuant à 56 % 28 jours après la 4^{ème} administration. L'interruption du traitement a été associée à l'arrêt de l'inhibition des marqueurs biochimiques de la résorption osseuse.

Efficacité clinique

Afin d'identifier les femmes ayant un risque augmenté de fractures ostéoporotiques, les facteurs de risque indépendants tels que, par exemple, une DMO basse, l'âge, des antécédents personnels de fractures, des antécédents familiaux de fractures, un remodelage osseux important et un indice de masse corporelle faible, doivent être pris en considération.

Bonviva 150 mg une fois par mois

Densité minérale osseuse (DMO)

Au cours d'une étude multicentrique, en double insu, effectuée sur deux ans dans l'ostéoporose post-ménopausique (T-score < - 2,5 DS à l'inclusion) (BM 16549), Bonviva 150 mg une fois par mois s'est montré au moins aussi efficace sur l'augmentation de la DMO que l'acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour. Ceci a été démontré par l'analyse principale d'efficacité à un an et confirmé par l'analyse à deux ans (tableau 2).

Tableau 2 : Augmentation moyenne par rapport à la valeur initiale de la DMO à un an (analyse principale) et à deux ans (population per-protocole) dans l'étude BM 16549.

	Données à 1 an		Données à 2 ans	
	Acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour (N=318)	Bonviva 150 mg une fois par mois (N=320)	Acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour (N=294)	Bonviva 150 mg une fois par mois (N=291)
Augmentation moyenne de la DMO par rapport à la valeur initiale (%) [IC à 95%]				
lombaire [L2-L4]	3,9 [3,4 ; 4,3]	4,9 [4,4 ; 5,3]	5,0 [4,4 ; 5,5]	6,6 [6,0 ; 7,1]
hanche totale	2,0 [1,7 ; 2,3]	3,1 [2,8 ; 3,4]	2,5 [2,1 ; 2,9]	4,2 [3,8 ; 4,5]
col du fémur	1,7 [1,3 ; 2,1]	2,2 [1,9 ; 2,6]	1,9 [1,4 ; 2,4]	3,1 [2,7 ; 3,6]
trochanter	3,2 [2,8 ; 3,7]	4,6 [4,2 ; 5,1]	4,0 [3,5 ; 4,5]	6,2 [5,7 ; 6,7]

De plus, dans une analyse prévue de façon prospective, l'augmentation de la DMO lombaire sous Bonviva 150 mg une fois par mois a été significativement supérieure à celle observée sous acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour à un an ($p=0,002$) et à deux ans ($p<0,001$).

A un an (analyse principale), la DMO lombaire a été supérieure ou égale à sa valeur à l'inclusion (définition des patients répondeurs) chez 91,3 % des patientes sous Bonviva 150 mg une fois par mois versus 84 % des patientes sous acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour ($p=0,005$). A deux ans, 93,5 % des patientes ont été définies comme répondeurs sous Bonviva 150 mg une fois par mois versus 86,4 % sous acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour ($p=0,004$).

A un an, la DMO de la hanche totale a été supérieure ou égale à sa valeur à l'inclusion chez 90,0 % des patientes sous Bonviva 150 mg une fois par mois versus 76,7 % des patientes sous acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour ($p<0,001$). A deux ans, 93,4 % des patientes ont été définies comme répondeurs sous Bonviva 150 mg une fois par mois versus 78,4 % sous acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour ($p<0,001$).

En utilisant un critère plus strict, combinant la DMO lombaire et la DMO hanche totale, 83,9 % et 65,7 % des patientes respectivement sous Bonviva 150 mg une fois par mois et sous acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour ont été définies comme répondeurs à un an ($p<0,001$). A deux ans, 87,1 % et 70,5 % des patientes respectivement sous Bonviva 150 mg une fois par mois et sous acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour ont été définies comme répondeurs ($p<0,001$).

Marqueurs biochimiques du remodelage osseux

Une réduction cliniquement pertinente des taux sériques de CTX a été observée à tous les temps de mesure (3, 6, 12 et 24 mois). A un an (analyse principale), la variation médiane de CTX par rapport à l'inclusion a été respectivement de - 76 % et - 67 % dans les groupes 150 mg une fois par mois et 2,5 mg une fois par jour. A deux ans, la variation médiane a été de - 68 % et - 62 % respectivement dans les groupes 150 mg une fois par mois et 2,5 mg une fois par jour.

Ont été définies comme répondeurs les patientes ayant une diminution du CTX sérique ≥ 50 % par rapport à l'inclusion. A un an, 83,5 % des patientes sous Bonviva 150 mg une fois par mois ont été définies comme répondeurs versus 73,9 % des patientes sous acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour ($p = 0,006$). A deux ans, 78,7 % et 65,6 % des patientes ont été répondeurs respectivement dans les groupes 150 mg une fois par mois et 2,5 mg une fois par jour ($p=0,002$).

Compte tenu des résultats de l'étude BM 16549, Bonviva 150 mg une fois par mois peut être considéré comme étant au moins aussi efficace que l'acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour pour réduire le risque de fractures.

Acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour

Une diminution statistiquement significative et cliniquement pertinente de l'incidence des nouvelles fractures vertébrales radiographiques morphométriques et fractures vertébrales cliniques a été démontrée au cours de l'étude anti-fracturaire, initiale, randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo, d'une durée de 3 ans (MF 4411, tableau 3). Dans cette étude, deux schémas posologiques par voie orale de l'acide ibandronique ont été évalués : 2,5 mg une fois par jour et à titre exploratoire le schéma 20 mg intermittent. L'acide ibandronique a été administré 60 minutes avant l'absorption des premiers aliments ou boissons de la journée (période de jeûne après la prise). L'étude a inclus des femmes âgées de 55 à 80 ans, ménopausées depuis au moins 5 ans, qui avaient une DMO au rachis lombaire de 2 à 5 écarts-types au-dessous de la valeur moyenne d'une population non ménopausée (T-score) au niveau d'au moins une vertèbre [L1-L4] et qui avaient un antécédent d'une à quatre fractures vertébrales. Toutes les patientes ont reçu 500 mg de calcium et 400 UI de vitamine D par jour. L'efficacité a été évaluée chez 2928 patientes.

L'acide ibandronique, à la posologie de 2,5 mg par jour, a permis d'obtenir une réduction statistiquement significative et cliniquement pertinente de l'incidence de nouvelles fractures vertébrales. A cette posologie, la survenue de nouvelles fractures vertébrales radiologiques a été réduite de 62 % ($p = 0,0001$) à la fin de la 3^{ème} année de l'étude. Le risque relatif a été réduit de 61 % après 2 ans de traitement ($p=0,0006$). Une différence statistiquement significative n'a pas été établie après 1 an de traitement ($p=0,056$). L'effet anti-fracture a été constant sur toute la durée de l'étude, sans indication de diminution de l'effet thérapeutique avec le temps.

L'incidence des fractures vertébrales cliniques a été également significativement réduite de 49 % ($p=0,011$). Le puissant effet sur les fractures vertébrales a été confirmé par une diminution statistiquement significative de la réduction de la taille, par comparaison au placebo ($p<0,0001$).

Tableau 3 : Résultats de l'étude MF 4411 sur les fractures à 3 ans (% , IC à 95 %)

	Placebo (N = 974)	Acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour (N = 977)
Réduction du risque relatif de nouvelles fractures vertébrales morphométriques		62 % [40,9 ; 75,1]
Incidence de nouvelles fractures vertébrales morphométriques	9,56 % [7,5 ; 11,7]	4,68 % [3,2 ; 6,2]
Réduction du risque relatif de fracture vertébrale clinique		49 % [14,03 ; 69,49]
Incidence de fracture vertébrale clinique	5,33 % [3,73 ; 6,92]	2,75 % [1,61 ; 3,89]
DMO lombaire – évolution moyenne entre le début de l'étude et la 3 ^{ème} année	1,26 % [0,8 ; 1,7]	6,54 % [6,1 ; 7,0]
DMO hanche totale – évolution moyenne entre le début de l'étude et la 3 ^{ème} année	-0,69 % [-1,0 ; -0,4]	3,36 % [3,0 ; 3,7]

L'efficacité de l'acide ibandronique a été en outre évaluée dans l'analyse d'un sous-groupe de patientes qui présentaient comme valeur initiale de la DMO lombaire un T-score inférieur à - 2,5. La réduction du risque de fracture vertébrale était cohérente avec celle observée dans la population totale.

Tableau 4 : Résultats de l'étude MF 4411 sur les fractures à 3 ans (% , IC à 95 %) chez les patientes qui présentaient comme valeur initiale de la DMO lombaire un T-score inférieur à -2,5

	Placebo (N=587)	Acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour (N=575)
Réduction du risque relatif de nouvelles fractures vertébrales morphométriques		59 % [34,5 ; 74,3]
Incidence de nouvelles fractures vertébrales morphométriques	12,54 % [9,53 ; 15,55]	5,36 % [3,31 ; 7,41]
Réduction du risque relatif de fracture vertébrale clinique		50 % [9,49 ; 71,91]
Incidence de fracture vertébrale clinique	6,97 % [4,67 ; 9,27]	3,57 % [1,89 ; 5,24]
DMO lombaire – évolution moyenne entre le début de l'étude et la 3 ^{ème} année	1,13 % [0,6 ; 1,7]	7,01 % [6,5 ; 7,6]
DMO hanche totale – évolution moyenne entre le début de l'étude et la 3 ^{ème} année	-0,70 % [-1,1 ; -0,2]	3,59 % [3,1 ; 4,1]

Dans la population totale de l'étude MF4411, il n'a pas été observé de réduction pour les fractures non vertébrales, cependant la forme quotidienne d'acide ibandronique s'est avérée efficace dans une sous-population à haut risque (T-score < -3 pour la DMO au col fémoral), où il a été observé une réduction de 69 % du risque de fracture non vertébrale.

Le traitement quotidien à la dose de 2,5 mg a conduit à des augmentations progressives de la DMO vertébrale et non vertébrale.

L'augmentation sur trois ans de la DMO lombaire a été de 5,3 % par comparaison au placebo et de 6,5 % par comparaison à la valeur initiale. Au niveau de la hanche, les augmentations par comparaison à la valeur initiale ont été de 2,8 % pour le col du fémur, 3,4 % pour la hanche totale et 5,5 % pour le trochanter.

Comme attendu, il a été observé un retour aux valeurs pré-ménopausiques des marqueurs biochimiques du remodelage osseux (tels que CTX urinaire et ostéocalcine sérique), la réduction maximale étant atteinte en l'espace de 3 à 6 mois.

Une réduction cliniquement significative de 50 % des marqueurs biochimiques de la résorption osseuse a été observée dès le premier mois du traitement par l'acide ibandronique 2,5 mg.

Après l'arrêt du traitement, il se produit un retour aux valeurs élevées, observées avant traitement, liées à la résorption osseuse importante qui accompagne l'ostéoporose post-ménopausique.

L'analyse histologique des biopsies osseuses réalisées après deux et trois ans de traitement chez des femmes ménopausées a montré un os de qualité normale sans défaut de minéralisation.

Population pédiatrique (voir rubriques 4.2 et 5.2)

Bonviva n'a pas été étudié en pédiatrie, en conséquence aucune donnée d'efficacité et de tolérance n'est disponible dans cette population.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les principaux effets pharmacologiques de l'acide ibandronique sur l'os ne sont pas directement liés aux concentrations plasmatiques observées, comme l'ont démontré diverses études réalisées chez l'animal et chez l'homme.

Absorption

L'absorption de l'acide ibandronique au niveau de la partie haute du tube digestif est rapide après administration orale et les concentrations plasmatiques augmentent de façon proportionnelle à la dose

jusqu'à une prise orale de 50 mg ; au-delà de cette dose, les concentrations augmentent de façon plus importante que dose-dépendante. 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). 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. La biodisponibilité n'est pas significativement réduite si l'acide ibandronique est pris 60 minutes avant la première absorption d'aliments de la journée. La biodisponibilité et les gains en termes de DMO sont réduits lorsque des aliments ou des boissons sont pris moins de 60 minutes après l'absorption orale de l'acide ibandronique.

Distribution

Après exposition systémique initiale, 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 85 % - 87 % (déterminée *in vitro* aux concentrations thérapeutiques), il existe donc un faible potentiel d'interactions médicamenteuses par déplacement.

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 % chez les femmes ménopausées), 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.

L'intervalle des demi-vies apparentes observées est large mais la demi-vie terminale apparente est généralement comprise entre 10 et 72 heures. Les valeurs calculées dépendant largement de la durée de l'étude, de la dose administrée et de la sensibilité de la méthode de dosage, la demi-vie terminale réelle est vraisemblablement beaucoup plus longue, comme pour les autres bisphosphonates. 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 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 dans des situations cliniques 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. Peu de données sont disponibles sur les patients d'origine africaine.

Insuffisants rénaux

La clairance rénale de l'acide ibandronique chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale est corrélée de façon linéaire à la clairance de la créatinine.

Comme observé lors de l'étude BM 16549 au cours de laquelle la majorité des patientes était atteinte d'insuffisance rénale légère à modérée, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine supérieure ou égale à 30 ml/min).

Chez des insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine inférieure à 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 et la clairance totale de l'acide ibandronique a été de 44 ml/min. Après administration intraveineuse de 0,5 mg, les valeurs de la clairance totale, de la clairance rénale et de la clairance non rénale ont été respectivement réduites de 67 %, 77 % et 50 % chez les insuffisants rénaux sévères, mais cette augmentation de l'exposition ne s'est pas accompagnée d'une réduction de la tolérance. En raison d'une expérience clinique limitée, l'administration de Bonviva n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2 et rubrique 4.4). La pharmacocinétique de l'acide ibandronique n'a pas été évaluée chez des patients présentant une insuffisance rénale à un stade terminal traitée par d'autres moyens que l'hémodialyse. La pharmacocinétique de l'acide ibandronique chez ces patients étant inconnue, celui-ci ne doit pas être utilisé chez ces patients.

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 par excrétion rénale et absorption osseuse. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez l'insuffisant hépatique.

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).

Pédiatrie (voir rubriques 4.2 et 5.1)

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Bonviva chez ces patients.

5.3 Données de sécurité précliniques

Des effets toxiques, par exemple des signes d'atteinte rénale, n'ont été observés chez le chien qu'à des expositions jugées suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'homme et ils ont peu de signification clinique.

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 orale. Chez le rat, il n'existait pas d'effets indésirables sur le développement de la génération F1 à un niveau d'exposition correspondant à au moins 35 fois l'exposition chez l'homme. 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 observés avec la classe des bisphosphonates. Ils incluent une réduction du nombre des sites d'implantation, une interférence avec la mise bas (dystocie) et une augmentation des anomalies viscérales (syndrome de la jonction pyélo-urétérale).

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 (E171)

Talc

Macrogol 6000

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Bonviva 150 mg sont présentés en plaquettes thermoformées (PVC/PVDC, scellée avec une feuille d'aluminium) contenant 1 ou 3 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/1/03/265/003

EU/1/03/265/004

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

Date de première autorisation : 23 Février 2004

Date de dernier renouvellement : 18 Décembre 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2021

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bonviva 3 mg solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une seringue pré-remplie contient 3 mg d'acide ibandronique (sous forme sodique monohydratée) dans 3 ml de solution.

La concentration en acide ibandronique dans la solution injectable est de 1 mg par ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution claire, limpide.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme à risque augmenté de fracture (voir rubrique 5.1).

Une réduction du risque de fractures vertébrales a été démontrée, l'efficacité sur les fractures du col du fémur n'a pas été établie.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

La posologie recommandée d'acide ibandronique est de 3 mg, administrée par une injection intraveineuse en 15 à 30 secondes, tous les 3 mois.

Les patientes doivent être supplémentées en calcium et en vitamine D (voir rubrique 4.4 et rubrique 4.5).

En cas d'oubli, l'injection doit être pratiquée dès que possible. Les injections suivantes devront ensuite être planifiées tous les 3 mois à compter de la date de la dernière injection.

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

Populations particulières

Insuffisants rénaux

En raison de données limitées chez ces patientes lors des études cliniques, l'utilisation de Bonviva IV n'est pas recommandée chez les patientes présentant une créatinine sérique supérieure à 200 µmol/l (2,3 mg/dl) ou une clairance de la créatinine (mesurée ou estimée) inférieure à 30 ml/min (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2).

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, caractérisée par une créatinine sérique inférieure ou égale à 200 µmol/l

(2,3 mg/dl) ou par une clairance de la créatinine (mesurée ou estimée) supérieure ou égale à 30 ml/min.

Insuffisants hépatiques

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

Personnes âgées (>65 ans)

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

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation spécifique de Bonviva chez l'enfant de moins de 18 ans et Bonviva n'a pas été étudié dans cette population (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Mode d'administration

Administration par voie intraveineuse en 15 à 30 secondes, tous les trois mois.

Respecter strictement l'administration par voie intraveineuse (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'acide ibandronique ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Hypocalcémie

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Administration inadéquate

Toutes les précautions doivent être prises afin de ne pas administrer Bonviva IV par voie intra-artérielle ou péri-veineuse, car cela pourrait entraîner une lésion tissulaire.

Hypocalcémie

Comme les autres bisphosphonates intraveineux, Bonviva IV peut entraîner une diminution transitoire de la calcémie.

L'hypocalcémie préexistante doit être corrigée avant de débiter le traitement par Bonviva IV. Les autres troubles du métabolisme phosphocalcique doivent aussi être efficacement traités avant de débiter le traitement par Bonviva IV.

Toutes les patientes doivent recevoir des apports adéquats en calcium et en vitamine D.

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 Bonviva 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.

Insuffisance rénale

Les patientes prenant des traitements concomitants ou présentant des maladies associées, susceptibles d'avoir des effets rénaux, doivent être régulièrement surveillées pendant le traitement.

En raison d'une expérience clinique limitée, l'utilisation de Bonviva IV n'est pas recommandée chez les patientes ayant une créatinine sérique supérieure à 200 µmol/l (2,3 mg/dl) ou une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min (voir rubrique 4.2 et rubrique 5.2).

Insuffisance cardiaque

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

Ostéonécrose de la mâchoire

Depuis la commercialisation, des ostéonécroses de la mâchoire (ONM) ont été très rarement rapportées chez les patients recevant Bonviva pour ostéoporose (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 Bonviva 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 avoir 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 Bonviva. Pendant la durée du traitement, les interventions dentaires invasives doivent être effectuées avec prudence et à distance de l'administration de Bonviva.

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 Bonviva 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).

Bonviva est essentiellement sans sodium.

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

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 non plus 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.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Bonviva est à utiliser uniquement chez les femmes ménopausées et ne doit pas être pris par les femmes en âge de procréer.

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.

Bonviva ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Le passage de l'acide ibandronique dans le lait maternel n'est pas connu. Les études menées chez des rates allaitant ont démontré la présence de faibles quantités d'acide ibandronique dans le lait après administration intraveineuse.

Bonviva ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

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 fertilité. Lors des études menées chez le rat par voie intraveineuse, l'acide ibandronique a diminué la fertilité 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 Bonviva 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 les plus graves rapportés sont les réactions/chocs anaphylactiques, les fractures atypiques du fémur, les ostéonécroses de la mâchoire, les irritations gastro-intestinales, les inflammations oculaires (voir le paragraphe «Description des effets indésirables sélectionnés » et la rubrique 4.4).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des arthralgies et des symptômes pseudo-grippaux. Ces symptômes apparaissent habituellement lors de la première administration. Ils sont généralement de courte durée, d'intensité légère à modérée et disparaissent habituellement lors de la poursuite du traitement sans nécessiter de mesures particulières (voir le paragraphe « Syndrome pseudo-grippal »).

Liste des effets indésirables

Une liste complète des effets indésirables connus est présentée dans le tableau 1.

La tolérance d'un traitement oral par l'acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour a été évaluée chez 1251 patientes incluses dans 4 études cliniques contrôlées versus placebo, dont la grande majorité provenait de l'étude pivot évaluant l'efficacité anti-fracturaire sur trois ans (MF 4411).

Dans l'étude pivot BM 16550, effectuée sur deux ans dans l'ostéoporose post-ménopausique, la tolérance globale de Bonviva IV 3 mg tous les 3 mois a été similaire à celle de l'acide ibandronique oral 2,5 mg une fois par jour. Le pourcentage de patientes ayant présenté un effet indésirable a été respectivement à un an et deux ans de 26,0 % et 28,6 % sous Bonviva IV 3 mg tous les 3 mois. Dans la plupart des cas, ces effets n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes selon la classification MedDRA et catégories de fréquence.

Les catégories de fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés chez les femmes ménopausées traitées par Bonviva IV 3 mg tous les 3 mois ou par l'acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour dans les études de phase III BM 16550 et MF 4411 et depuis la commercialisation.

Système organe classe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	
Affections du système immunitaire		Exacerbation de l'asthme	Réactions d'hypersensibilité	Réaction/choc anaphylactique *†	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		hypocalcémie†			
Affections du système nerveux	Céphalées				
Affections oculaires			Inflammation oculaire*†		
Affections vasculaires		Phlébite et thrombophlébite			
Affections gastro-intestinales	Gastrite, dyspepsie, diarrhées, douleurs abdominales, nausées, constipation				
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée		Angio-œdème, œdème de la face, urticaire	Syndrome de Stevens-Johnson†, érythème polymorphe†, dermatite bulleuse†	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies, myalgies, douleurs musculo-squelettiques, douleurs dorsales	Douleurs osseuses	Fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires †	Ostéonécrose de la mâchoire*† Ostéonécrose du conduit auditif externe (effet de classe des bisphosphonates)†	Fractures atypiques de longs autres le fémur
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Syndrome pseudo-grippal*, fatigue	Réactions au site d'injection, asthénie			

* Se reporter aux informations complémentaires ci-dessous

† identifié depuis la commercialisation

Description des effets indésirables sélectionnés

Syndrome pseudo-grippal

Le syndrome pseudo-grippal inclut des effets tels que myalgies, arthralgies, fièvre, frissons, fatigue, nausées, perte d'appétit ou douleurs osseuses.

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 Bonviva.

D'après les connaissances acquises sur cette classe médicamenteuse, un surdosage par voie intraveineuse peut conduire à une hypocalcémie, une hypophosphatémie et une hypomagnésémie. Des réductions cliniquement significatives des taux de calcium, phosphore et magnésium doivent être corrigées respectivement par une administration intraveineuse de gluconate de calcium, potassium ou phosphate de sodium, et sulfate de magnésium.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour le traitement des maladies osseuses, bisphosphonates, Code ATC : M05B A06

Mécanisme d'action

L'acide ibandronique est un bisphosphonate très puissant appartenant à la classe des amino-bisphosphonates, qui agissent sélectivement sur le tissu osseux et inhibent spécifiquement l'activité des ostéoclastes sans affecter directement la formation osseuse. Il n'interfère pas avec le recrutement des ostéoclastes. L'acide ibandronique conduit progressivement à un gain net de masse osseuse et à une diminution de l'incidence des fractures en diminuant chez la femme ménopausée le remodelage osseux excessif jusqu'aux valeurs observées avant la ménopause.

Effets pharmacodynamiques

L'action pharmacodynamique de l'acide ibandronique consiste à inhiber la résorption osseuse. In vivo, l'acide ibandronique prévient la destruction osseuse provoquée expérimentalement par l'arrêt de la fonction gonadique, les rétinoïdes, les tumeurs ou les extraits de tumeurs. Chez de jeunes rats (en croissance rapide), la résorption osseuse endogène est également inhibée, ce qui conduit à une masse osseuse normale augmentée par comparaison aux animaux non traités.

Les modèles animaux confirment que l'acide ibandronique est un inhibiteur très puissant de l'activité ostéoclastique. Chez des rats en phase de croissance, il n'est pas apparu d'altération de la

minéralisation même à des doses supérieures à 5000 fois la dose nécessaire au traitement de l'ostéoporose.

L'administration à long terme, aussi bien quotidienne qu'intermittente (intervalles prolongés sans administration) chez le rat, le chien et le singe s'est accompagnée de la formation d'un nouveau tissu osseux de qualité normale et de résistance mécanique identique ou augmentée même à des doses toxiques. Chez l'Homme, l'efficacité d'un traitement quotidien et intermittent (périodes de 9-10 semaines sans administration) par l'acide ibandronique a été confirmée dans un essai clinique (MF 4411), au cours duquel l'acide ibandronique a démontré son efficacité anti-fracturaire.

Dans des modèles animaux, l'acide ibandronique a induit des modifications biochimiques indiquant une inhibition dose-dépendante de la résorption osseuse, incluant une diminution des marqueurs biochimiques urinaires de la dégradation du collagène osseux (tels que la désoxypyridinoline et les N-télopeptides du collagène de type I (NTX)).

Chez les femmes ménopausées, les doses orales quotidienne et intermittente ainsi que les doses intraveineuses de l'acide ibandronique induisent des modifications biochimiques indiquant une inhibition dose-dépendante de la résorption osseuse.

Une injection intraveineuse de Bonviva a réduit les taux sériques des C-télopeptides de la chaîne alpha du collagène de type I (CTX) en 3 à 7 jours après le début du traitement et a réduit les taux d'ostéocalcine en 3 mois.

Après l'arrêt du traitement, il se produit un retour aux valeurs élevées, observées avant traitement, liées à la résorption osseuse importante qui accompagne l'ostéoporose post-ménopausique.

L'analyse histologique des biopsies osseuses, réalisées après deux et trois ans de traitement par l'acide ibandronique oral 2,5 mg une fois par jour et par des doses IV intermittentes allant jusqu'à 1 mg tous les 3 mois chez des femmes ménopausées, a montré un os de qualité normale sans défaut de minéralisation. Une diminution de la résorption osseuse et un os de qualité normale sans défaut de minéralisation ont également été observés après 2 ans de traitement par Bonviva IV 3 mg.

Efficacité clinique

Afin d'identifier les femmes ayant un risque augmenté de fractures ostéoporotiques, les facteurs de risque indépendants tels que, par exemple, une DMO basse, l'âge, des antécédents personnels de fractures, des antécédents familiaux de fractures, un remodelage osseux important et un indice de masse corporelle faible, doivent être pris en considération.

Bonviva IV 3 mg tous les 3 mois

Densité minérale osseuse (DMO)

Au cours d'une étude de non infériorité multicentrique, en double insu, randomisée, effectuée sur deux ans chez des femmes ménopausées (1386 femmes âgées de 55 à 80 ans) atteintes d'ostéoporose (T-score < - 2,5 DS à l'inclusion) (BM 16550), Bonviva IV 3 mg tous les 3 mois s'est montré au moins aussi efficace que l'acide ibandronique oral 2,5 mg une fois par jour. Ceci a été démontré par l'analyse principale d'efficacité à un an et confirmé par l'analyse à deux ans (tableau 2).

L'analyse principale d'efficacité à un an, confirmée par les données à deux ans de l'étude BM 16550, a démontré la non infériorité du schéma d'administration IV 3 mg tous les 3 mois comparé au traitement oral de 2,5 mg une fois par jour, sur l'augmentation de la DMO lombaire, hanche totale, col du fémur et trochanter (tableau 2).

Tableau 2 : Augmentation moyenne par rapport à la valeur initiale de la DMO à un an (analyse principale) et à deux ans (population per-protocole) dans l'étude BM 16550.

Augmentation moyenne de la DMO par rapport à la valeur initiale (%) [IC à 95 %]	Données à 1 an		Données à 2 ans	
	Acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour (N=377)	Bonviva IV 3 mg tous les 3 mois (N=365)	Acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour (N=334)	Bonviva IV 3 mg tous les 3 mois (N=334)
lombaire [L2-L4]	3,8 [3,4 ; 4,2]	4,8 [4,5 ; 5,2]	4,8 [4,3 ; 5,4]	6,3 [5,7 ; 6,8]
hanche totale	1,8 [1,5 ; 2,1]	2,4 [2,0 ; 2,7]	2,2 [1,8 ; 2,6]	3,1 [2,6 ; 3,6]
col du fémur	1,6 [1,2 ; 2,0]	2,3 [1,9 ; 2,7]	2,2 [1,8 ; 2,7]	2,8 [2,3 ; 3,3]
trochanter	3,0 [2,6 ; 3,4]	3,8 [3,2 ; 4,4]	3,5 [3,0 ; 4,0]	4,9 [4,1 ; 5,7]

De plus, dans une analyse prévue de façon prospective, l'augmentation de la DMO lombaire sous Bonviva IV 3 mg tous les 3 mois a été significativement supérieure à celle observée sous acide ibandronique oral 2,5 mg une fois par jour à un an ($p < 0,001$) et à deux ans ($p < 0,001$).

A un an, la DMO lombaire a augmenté ou s'est maintenue (définition des patients répondeurs) chez 92,1 % des patientes sous Bonviva IV 3 mg tous les 3 mois versus 84,9 % des patientes sous acide ibandronique oral 2,5 mg une fois par jour ($p = 0,002$). A deux ans, la DMO lombaire a augmenté ou s'est maintenue chez 92,8 % des patientes sous Bonviva IV 3 mg tous les 3 mois versus 84,7 % des patientes sous acide ibandronique oral 2,5 mg une fois par jour ($p = 0,001$).

A un an, la DMO de la hanche totale a augmenté ou s'est maintenue (définition des patients répondeurs) chez 82,3 % des patientes sous Bonviva IV 3 mg tous les 3 mois versus 75,1 % des patientes sous acide ibandronique oral 2,5 mg une fois par jour ($p = 0,02$). A deux ans, 85,6 % des patientes sous Bonviva IV 3 mg tous les 3 mois ont été définies comme répondeurs versus 77,0 % des patientes sous acide ibandronique oral 2,5 mg une fois par jour ($p = 0,004$).

En utilisant un critère combinant la DMO lombaire et la DMO de la hanche totale, 76,2 % et 67,2 % des patientes respectivement sous Bonviva IV 3 mg tous les 3 mois et sous acide ibandronique oral 2,5 mg une fois par jour ont été définies comme répondeurs à un an ($p = 0,007$). A deux ans, 80,1 % et 68,8 % des patientes respectivement sous Bonviva IV 3 mg tous les 3 mois et sous acide ibandronique oral 2,5 mg une fois par jour ont été définies comme répondeurs ($p = 0,001$).

Marqueurs biochimiques du remodelage osseux

Une réduction cliniquement pertinente des taux sériques de CTX a été observée à tous les temps de mesure. A un an, la variation médiane de CTX par rapport à l'inclusion a été respectivement de - 58,6 % et - 62,6 % dans les groupes IV 3 mg tous les 3 mois et oral 2,5 mg une fois par jour. En outre, 64,8 % des patientes sous Bonviva IV 3 mg tous les 3 mois ont été définies comme répondeurs (diminution du CTX sérique ≥ 50 % par rapport à l'inclusion) versus 64,9 % des patientes sous acide ibandronique oral 2,5 mg une fois par jour. La diminution du CTX sérique s'est maintenue au cours de la deuxième année, et plus de la moitié des patientes ont été identifiées comme répondeurs dans les deux groupes de traitement.

Compte tenu des résultats de l'étude BM 16550, Bonviva IV 3 mg tous les 3 mois peut être considéré comme étant au moins aussi efficace que l'acide ibandronique oral 2,5 mg une fois par jour pour réduire le risque de fractures.

Acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour

Une diminution statistiquement significative et cliniquement pertinente de l'incidence des nouvelles fractures vertébrales radiographiques morphométriques et fractures vertébrales cliniques a été démontrée au cours de l'étude anti-fracturaire, initiale, randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo, d'une durée de 3 ans (MF 4411, tableau 3). Dans cette étude, deux schémas posologiques par voie orale de l'acide ibandronique ont été évalués : 2,5 mg une fois par jour et à titre exploratoire le schéma 20 mg intermittent. L'acide ibandronique a été administré 60 minutes avant l'absorption des premiers aliments ou boissons de la journée (période de jeûne après la prise). L'étude a inclus des femmes âgées de 55 à 80 ans, ménopausées depuis au moins 5 ans, qui avaient une DMO au rachis lombaire de 2 à 5 écarts-types au-dessous de la valeur moyenne d'une population non ménopausée (T-score) au niveau d'au moins une vertèbre [L1-L4] et qui avaient un antécédent d'une à quatre fractures vertébrales. Toutes les patientes ont reçu 500 mg de calcium et 400 UI de vitamine D par jour. L'efficacité a été évaluée chez 2928 patientes. L'acide ibandronique, à la posologie de 2,5 mg par jour, a permis d'obtenir une réduction statistiquement significative et cliniquement pertinente de l'incidence de nouvelles fractures vertébrales. A cette posologie, la survenue de nouvelles fractures vertébrales radiologiques a été réduite de 62 % ($p = 0,0001$) à la fin de la 3^{ème} année de l'étude. Le risque relatif a été réduit de 61 % après 2 ans de traitement ($p=0,0006$). Une différence statistiquement significative n'a pas été établie après 1 an de traitement ($p=0,056$). L'effet anti-fracture a été constant sur toute la durée de l'étude, sans indication de diminution de l'effet thérapeutique avec le temps.

L'incidence des fractures vertébrales cliniques a été également significativement réduite de 49 % à 3 ans ($p=0,011$). Le puissant effet sur les fractures vertébrales a été confirmé par une diminution statistiquement significative de la réduction de la taille, par comparaison au placebo ($p<0,0001$).

Tableau 3 : Résultats de l'étude MF 4411 sur les fractures à 3 ans (% , IC à 95 %)

	Placebo (N = 974)	Acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour (N = 977)
Réduction du risque relatif de nouvelles fractures vertébrales morphométriques		62 % [40,9 ; 75,1]
Incidence de nouvelles fractures vertébrales morphométriques	9,56 % [7,5 ; 11,7]	4,68 % [3,2 ; 6,2]
Réduction du risque relatif de fracture vertébrale clinique		49 % [14,03 ; 69,49]
Incidence de fracture vertébrale clinique	5,33 % [3,73 ; 6,92]	2,75 % [1,61 ; 3,89]
DMO lombaire – évolution moyenne entre le début de l'étude et la 3 ^{ème} année	1,26 % [0,8 ; 1,7]	6,54 % [6,1 ; 7,0]
DMO hanche totale – évolution moyenne entre le début de l'étude et la 3 ^{ème} année	-0,69 % [-1,0 ; -0,4]	3,36 % [3,0 ; 3,7]

L'efficacité de l'acide ibandronique a été en outre évaluée dans l'analyse d'un sous-groupe de patientes qui présentaient comme valeur initiale de la DMO lombaire un T-score inférieure à - 2,5 (tableau 4). La réduction du risque de fracture vertébrale était cohérente avec celle observée dans la population totale.

Tableau 4 : Résultats de l'étude MF 4411 sur les fractures à 3 ans (% , IC à 95 %) chez les patientes qui présentaient comme valeur initiale de la DMO lombaire un T-score inférieur à -2,5

	Placebo (N=587)	Acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour (N=575)
Réduction du risque relatif de nouvelles fractures vertébrales morphométriques		59 % [34,5 ; 74,3]
Incidence de nouvelles fractures vertébrales morphométriques	12,54 % [9,53 ; 15,55]	5,36 % [3,31 ; 7,41]
Réduction du risque relatif de fracture vertébrale clinique		50 % [9,49 ; 71,91]
Incidence de fracture vertébrale clinique	6,97 % [4,67 ; 9,27]	3,57 % [1,89 ; 5,24]
DMO lombaire – évolution moyenne entre le début de l'étude et la 3 ^{ème} année	1,13 % [0,6 ; 1,7]	7,01 % [6,5 ; 7,6]
DMO hanche totale – évolution moyenne entre le début de l'étude et la 3 ^{ème} année	-0,70 % [-1,1 ; -0,2]	3,59 % [3,1 ; 4,1]

Dans la population totale de l'étude MF4411, il n'a pas été observé de réduction pour les fractures non vertébrales, cependant la forme quotidienne d'acide ibandronique s'est avérée efficace dans une sous-population à haut risque (T-score < -3 pour la DMO au col fémoral), où il a été observé une réduction de 69 % du risque de fracture non vertébrale.

Le traitement oral quotidien de l'acide ibandronique 2,5 mg a conduit à des augmentations progressives de la DMO vertébrale et non vertébrale.

L'augmentation sur trois ans de la DMO lombaire a été de 5,3 % par comparaison au placebo et de 6,5 % par comparaison à la valeur initiale. Au niveau de la hanche, les augmentations par comparaison à la valeur initiale ont été de 2,8 % pour le col du fémur, 3,4 % pour la hanche totale et 5,5 % pour le trochanter.

Comme attendu, il a été observé un retour aux valeurs pré-ménopausiques des marqueurs biochimiques du remodelage osseux (tels que CTX urinaire et ostéocalcine sérique), la réduction maximale étant atteinte en l'espace de 3 à 6 mois avec l'acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour.

Une réduction cliniquement significative de 50 % des marqueurs biochimiques de la résorption osseuse a été observée dès le premier mois du traitement par l'acide ibandronique 2,5 mg.

Population pédiatrique (Voir rubriques 4.2 et 5.2)

Bonviva n'a pas été étudié en pédiatrie, en conséquence aucune donnée d'efficacité et de tolérance n'est disponible dans cette population.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les principaux effets pharmacologiques de l'acide ibandronique sur l'os ne sont pas directement liés aux concentrations plasmatiques observées, comme l'ont démontré diverses études réalisées chez l'animal et chez l'homme.

Les concentrations plasmatiques de l'acide ibandronique augmentent de façon dose-dépendante après administration IV de 0,5 mg à 6 mg.

Absorption

Non applicable

Distribution

Après exposition systémique initiale, 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 85 % - 87 % (déterminée *in vitro* aux concentrations thérapeutiques), il existe donc un faible potentiel d'interactions médicamenteuses par déplacement.

Biotransformation

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

Élimination

L'acide ibandronique est éliminé de la circulation sanguine par absorption osseuse (estimée à 40-50 % chez les femmes ménopausées), le reste étant éliminé sous forme inchangée par le rein.

L'intervalle des demi-vies apparentes observées est large, la demi-vie terminale apparente est généralement comprise entre 10 et 72 heures. Les valeurs calculées dépendant largement de la durée de l'étude, de la dose administrée et de la sensibilité de la méthode de dosage, la demi-vie terminale réelle est vraisemblablement beaucoup plus longue, comme pour les autres bisphosphonates. 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 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 dans des situations cliniques particulières

Sexe

La pharmacocinétique de l'acide ibandronique est similaire 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. Les données disponibles sur les patients d'origine africaine sont limitées.

Insuffisants rénaux

La clairance rénale de l'acide ibandronique chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale est corrélée de façon linéaire à la clairance de la créatinine (Clcr).

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (Clcr supérieure ou égale à 30 ml/min).

Chez des insuffisants rénaux sévères (Clcr inférieure à 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 et la clairance totale de l'acide ibandronique a été de 44 ml/min. Après administration intraveineuse de 0,5 mg d'acide ibandronique, les valeurs de la clairance totale, de la clairance rénale et de la clairance non rénale ont été respectivement réduites de 67 %, 77 % et 50 % chez les insuffisants rénaux sévères, mais cette augmentation de l'exposition ne s'est pas accompagnée d'une réduction de la tolérance. En raison d'une expérience clinique limitée,

l'administration de Bonviva n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2 et rubrique 4.4). La pharmacocinétique de l'acide ibandronique a été évaluée chez un petit nombre de patients présentant une insuffisance rénale à un stade terminal traitée par hémodialyse. La pharmacocinétique de l'acide ibandronique chez ce type de patients non traités par hémodialyse est inconnue. En conséquence, compte tenu des données disponibles limitées, l'acide ibandronique ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale à un stade terminal.

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 par excrétion rénale et absorption osseuse. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez l'insuffisant hépatique.

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, la fonction rénale est le seul facteur à prendre en considération (voir le paragraphe sur l'insuffisance rénale).

Pédiatrie (voir rubriques 4.2 et 5.1)

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Bonviva chez ces patients.

5.3 Données de sécurité précliniques

Des effets toxiques, par exemple des signes d'atteinte rénale, n'ont été observés chez le chien qu'à des expositions jugées suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'homme et ils ont peu de signification clinique.

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 :

Des études spécifiques avec le schéma d'administration IV tous les 3 mois n'ont pas été réalisées. Dans les études réalisées avec le schéma d'administration IV quotidien, 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. Chez le rat, le gain de poids de la génération F1 a été ralenti. 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 autres effets indésirables de l'acide ibandronique dans les études de reproduction chez le rat ont été ceux observés avec la classe des bisphosphonates. Ils incluent une réduction du nombre des sites d'implantation, une interférence avec la mise bas (dystocie) et une augmentation des anomalies viscérales (syndrome de la jonction pyélo-urétérale).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Acide acétique glacial
Acétate de sodium trihydraté
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Bonviva solution injectable ne doit pas être mélangé avec des solutions contenant du calcium ou d'autres médicaments administrés par voie intraveineuse.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les seringues pré-remplies (5 ml), contenant 3 ml de solution injectable, sont en verre de type I incolore, l'embout du piston gris et le capuchon protecteur sont en caoutchouc butyle recouvert d'un film de fluorescéine.

Boîtes contenant 1 seringue pré-remplie + 1 aiguille ou 4 seringues pré-remplies + 4 aiguilles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Lorsque le médicament est administré par l'intermédiaire d'une ligne de perfusion existante, le soluté de perfusion doit être limité à une solution saline isotonique ou à une solution de glucose à 50 mg/ ml (5 %). Ceci s'applique également aux solutions utilisées pour rincer l'aiguille à ailettes et d'autres dispositifs.

Toute solution injectable non utilisée, seringue et aiguille doivent être éliminées conformément à la réglementation en vigueur. La libération des produits pharmaceutiques dans l'environnement doit être minimisée.

Les points suivants doivent être scrupuleusement respectés en ce qui concerne l'utilisation et l'élimination des seringues et autres objets tranchants :

- Les aiguilles et seringues ne doivent jamais être réutilisées.
- Placer toutes les aiguilles et seringues usagées dans un récipient pour objets tranchants et piquants (récipient jetable résistant à la perforation).
- Tenir ce récipient hors de la portée des enfants.
- Eviter de jeter dans les ordures ménagères le récipient contenant les objets tranchants et piquants.
- Respecter les instructions des professionnels de santé pour le recyclage de ce récipient conformément aux exigences locales.

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/1/03/265/005

EU/1/03/265/006

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

Date de première autorisation : 23 Février 2004

Date de dernier renouvellement : 18 Décembre 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2021

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) 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) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Comprimés pelliculés:

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

Solution injectable en seringue pré-remplie:

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.

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

Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

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 EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Plan 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.

De plus, 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. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bonviva 150 mg comprimés pelliculés
Acide ibandronique

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

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'acide ibandronique (sous forme sodique monohydratée).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Le comprimé contient également du lactose. Se reporter à la notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés
1 comprimé pelliculé
3 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ne pas sucer, mâcher ou écraser les comprimés
Lire la notice avant utilisation
1 comprimé une fois par mois
Voie orale

1er mois __/__/__ 3 comprimés pelliculés
2ème mois __/__/__ 3 comprimés pelliculés
3ème mois __/__/__ 3 comprimés pelliculés
Veuillez noter la date de prise du comprimé

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

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/1/03/265/003 1 comprimé pelliculé
EU/1/03/265/004 3 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

Bonviva 150 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

Bonviva 150 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 DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bonviva 3 mg solution injectable
Acide ibandronique

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

Une seringue pré-remplie contient 3 mg d'acide ibandronique (sous forme sodique monohydraté) dans 3 ml de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : chlorure de sodium, acide acétique glacial, acétate de sodium trihydraté, eau pour préparations injectables. Se reporter à la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 seringue pré-remplie + 1 aiguille
4 seringues pré-remplies + 4 aiguilles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie intraveineuse uniquement

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

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/1/03/265/005 1 seringue pré-remplie
EU/1/03/265/006 4 seringues pré-remplies

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**

SERINGUE PRE-REPLIE

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

Bonviva 3 mg solution injectable
Acide ibandronique
Voie IV uniquement

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

3 mg/3 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Bonviva 150 mg comprimés pelliculés
Acide ibandronique

Veillez lire attentivement 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 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 Bonviva et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Bonviva
3. Comment prendre Bonviva
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Bonviva
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

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

Bonviva peut inverser la perte osseuse en empêchant une plus grande perte osseuse et en augmentant la masse osseuse chez la plupart des femmes qui l'utilisent même si elles ne voient pas ou ne ressentent pas de différence. Bonviva peut réduire le risque de fractures. Cette réduction du risque de fractures a été montrée pour les vertèbres mais pas pour la hanche.

Bonviva vous est prescrit pour traiter votre ostéoporose post-ménopausique, parce que vous avez un risque augmenté de fractures. L'ostéoporose est une diminution de la densité et une fragilisation des os ; il s'agit d'une affection courante chez les femmes après la ménopause. Au moment de la ménopause, les ovaires d'une femme cessent de produire des estrogènes, une hormone féminine qui aide à préserver la santé du squelette.

Plus une femme est ménopausée tôt, plus le risque de fractures ostéoporotiques est grand.

Les autres facteurs de risque de fractures sont les suivants :

- insuffisance des apports alimentaires en calcium et en vitamine D
- tabagisme ou consommation excessive d'alcool
- pratique insuffisante de la marche ou des exercices physiques "en charge" (activités qui sollicitent le poids du corps)
- antécédents familiaux d'ostéoporose.

Une bonne hygiène de vie vous aidera également à tirer le maximum de bénéfices de votre traitement. Celle-ci comprend notamment :

- un régime alimentaire équilibré en calcium et en vitamine D
- la pratique de la marche ou d'autres exercices physiques en charge
- ne pas fumer et une consommation limitée en alcool.

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

Ne prenez pas Bonviva

- Si vous êtes allergique à l'acide ibandronique ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- Si vous présentez des problèmes du tube digestif (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 présentez, ou si par le passé vous avez présenté, une concentration trop basse de calcium dans le sang.** Veuillez consulter votre médecin.

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 recevant Bonviva pour traiter l'ostéoporose. 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.

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 avec l'ibandronate. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou nul et certains patients ressentent une douleur dans le site de la fracture avant de présenter une fracture complète.

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 Bonviva.

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 Bonviva.

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.

Certaines personnes doivent être particulièrement prudentes lorsqu'elles prennent Bonviva. Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Bonviva :

- Si vous présentez un trouble du métabolisme minéral (comme un déficit en vitamine D).
- Si vos reins ne fonctionnent pas normalement.

- Si vous avez de quelconques difficultés à avaler ou des problèmes digestifs.

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 peu minéralisée et/ou si vous vous êtes allongé dans l'heure qui a suivi la prise de Bonviva. Si vous développez ces symptômes, arrêtez de prendre Bonviva et consultez immédiatement votre médecin (voir rubrique 3).

Enfants et adolescents

Ne donnez pas Bonviva à des enfants ou à des adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Bonviva

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment ou pourriez prendre tout autre médicament. En particulier :

- **Suppléments contenant du calcium, du magnésium, du fer ou de l'aluminium**, car ils peuvent possiblement influencer les effets de Bonviva.
- **L'acide acétylsalicylique et les autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** (dont l'ibuprofène, le diclofénac sodique et le naproxène) peuvent irriter l'estomac et l'intestin. C'est également le cas de Bonviva. Soyez donc particulièrement prudente si vous prenez des **antalgiques ou des anti-inflammatoires** pendant que vous utilisez Bonviva.

Après avoir avalé votre comprimé de Bonviva une fois par mois, **attendez 1 heure avant de prendre tout autre médicament**, y compris les comprimés contre l'indigestion, les suppléments de calcium ou les vitamines.

Bonviva avec les aliments et boissons

Ne prenez pas Bonviva avec des aliments. Bonviva est moins efficace s'il est pris avec des aliments. **Vous pouvez boire de l'eau mais pas d'autres boissons.**

Après avoir pris Bonviva, attendez 1 heure avant de prendre vos premiers aliments et d'autres boissons (Voir 3. Comment prendre Bonviva).

Grossesse et allaitement

Bonviva est à utiliser uniquement chez les femmes ménopausées et ne doit pas être pris par les femmes susceptibles d'avoir des enfants.

Ne prenez pas Bonviva si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Bonviva contient du lactose.

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres (par exemple si vous présentez une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose), veuillez demander conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Bonviva

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

La posologie habituelle de Bonviva est d'un comprimé une fois par mois.

Prise du comprimé une fois par mois

Il est important que vous suiviez bien ces instructions pour faciliter un passage rapide du comprimé de Bonviva jusqu'à votre estomac et contribuer à réduire le risque d'irritation.

- **Prenez un comprimé de Bonviva 150 mg une fois par mois.**
- **Choisissez le jour du mois** dont vous vous souviendrez le plus facilement pour prendre de façon régulière votre comprimé de Bonviva : soit une date fixe (par exemple le 1^{er} de chaque mois) ou le même jour (par exemple le premier dimanche de chaque mois).
- Prenez votre comprimé de Bonviva **au moins 6 heures après votre dernière prise d'aliments ou de boissons** à l'exception de l'eau.
- Prenez votre comprimé de Bonviva
 - **le matin après vous être levée**, et
 - **avant d'avoir mangé ou bu quoi que ce soit** (estomac vide)
- **Avalez votre comprimé avec un grand verre d'eau (eau du robinet ou eau faiblement minéralisée)** (au moins 180 ml).
Ne prenez pas votre comprimé avec de l'eau ayant une forte concentration en calcium, du jus de fruit ou toute autre boisson. 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.
- **Avalez votre comprimé entier** — ne le mâchez pas, ne le croquez pas et ne le laissez pas se dissoudre dans la bouche.
- **Pendant l'heure qui suit** la prise de votre comprimé
 - **ne vous allongez pas** ; si vous ne restez pas en position droite (debout ou assise), une partie du médicament peut repasser dans votre œsophage



- **ne mangez rien**



- **ne buvez rien** (sauf de l'eau en cas de besoin)
- **ne prenez aucun autre médicament**
- Une heure après la prise, vous pouvez prendre vos premiers aliments et boissons de la journée. Après avoir mangé, vous pouvez vous allonger si vous le souhaitez et vous pouvez prendre les autres médicaments dont vous avez besoin.

Poursuite du traitement par Bonviva

Il est important de continuer à prendre Bonviva chaque mois, aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit. Après 3 à 5 années d'utilisation de Bonviva, consultez votre médecin pour savoir si vous devez continuer à prendre Bonviva.

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

Si vous avez pris par erreur trop de comprimés, **buvez un grand verre de lait et contactez immédiatement votre médecin.**

Ne vous faites pas vomir et ne vous allongez pas — dans ce cas, Bonviva pourrait irriter votre œsophage.

Si vous oubliez de prendre Bonviva

- Si vous oubliez de prendre votre comprimé de Bonviva le matin du jour prévu, **ne prenez pas un comprimé plus tard dans la journée.** Mais, consultez votre calendrier pour trouver quand les prochaines prises sont prévues :
- **Si vous avez oublié de prendre votre comprimé le jour prévu et que vous devez prendre votre prochain comprimé dans 1 à 7 jours ...**
Ne prenez jamais 2 comprimés de Bonviva au cours de la même semaine. Vous devez attendre le jour prévu pour la prise du prochain comprimé et prendre celui-ci normalement ; puis, poursuivez le traitement d'un comprimé une fois par mois aux jours initialement prévus sur votre calendrier.
- **Si vous avez oublié de prendre votre comprimé le jour prévu et que vous devez prendre votre prochain comprimé dans plus de 7 jours ...**
Vous devez prendre un comprimé le lendemain matin du jour où vous avez constaté votre oubli ; puis, poursuivez le traitement d'un comprimé une fois par mois aux jours initialement prévus sur votre calendrier.

4. Quels sont les 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 un infirmier/ère ou à un médecin – vous pouvez avoir besoin d'un traitement médical d'urgence :

Peu fréquents (touchent moins d'une personne sur 100)

- douleur importante dans la poitrine, douleur importante quand vous avalez un aliment ou une boisson, nausées importantes ou vomissements, difficulté à avaler. Vous avez peut-être une inflammation sévère de votre tube digestif possiblement avec des plaies ou un rétrécissement de l'œsophage.
- symptômes d'un faible taux de calcium dans le sang (hypocalcémie), y compris des crampes ou des spasmes musculaires et/ou une sensation de picotement dans les doigts ou autour de la bouche.

Rares (touchent moins d'une personne sur 1 000) :

- démangeaisons, gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge, avec des difficultés à respirer.
- 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 rares (touchent 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

- réaction allergique grave, pouvant mettre votre vie en danger
- réactions cutanées sévères.

Autres effets indésirables possibles:

Fréquents (touchent moins d'une personne sur 10)

- maux de tête
- brûlures d'estomac, inconfort quand vous avalez, douleur à l'estomac ou douleur abdominale (peut-être due à une inflammation de l'estomac), indigestion, nausées, diarrhée (selles molles)
- crampes musculaires, raideur de vos articulations et de vos membres
- symptômes de type grippal comprenant fièvre, tremblements et frissons, sensation d'inconfort, douleur osseuse, douleurs musculaires et articulaires. Parlez-en à votre infirmier/ère ou à un médecin si l'un des effets indésirables devient plus gênant ou dure plus de quelques jours
- éruption cutanée.

Peu fréquents (touchent moins d'une personne sur 100)

- vertiges
- flatulences (sensation de ballonnement)
- douleur dorsale
- sensations de fatigue et d'épuisement
- crises d'asthme

Rares (touchent moins d'une personne sur 1 000) :

- inflammation du duodenum (première partie de l'intestin) causant des douleurs à l'estomac
- urticaire.

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 Bonviva

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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 Bonviva

- La substance active est l'acide ibandronique. Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'acide ibandronique (sous forme sodique monohydraté).
- Les autres composants sont :

noyau du comprimé : lactose monohydraté, povidone, cellulose microcristalline, crospovidone, acide stéarique, silice colloïdale anhydre

pelliculage du comprimé : hypromellose, dioxyde de titane (E171), talc, macrogol 6000

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

Les comprimés de Bonviva sont de couleur blanche à blanc cassé, de forme oblongue, portant la mention « BNVA » sur une face et la mention « 150 » sur l'autre face. Les comprimés sont présentés en plaquettes thermoformées contenant 1 ou 3 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

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

COMMENT PLANIFIER LA PRISE DE BONVIVA UNE FOIS PAR MOIS ?

La posologie de Bonviva est d'un comprimé une fois par mois. Choisissez le jour du mois dont vous vous souviendrez le plus facilement :

- soit une date fixe (par exemple le 1^{er} de chaque mois)
- ou le même jour (par exemple le premier dimanche de chaque mois).

Il est important de continuer à prendre un comprimé de Bonviva chaque mois.

Notice : Information de l'utilisateur

Bonviva 3 mg solution injectable

Acide ibandronique

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser 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, 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 Bonviva et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Bonviva
3. Comment recevoir Bonviva
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Bonviva
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

Bonviva appartient à une classe de médicaments appelée bisphosphonates. Il contient la substance active : l'acide ibandronique.

Bonviva peut inverser la perte osseuse en empêchant une plus grande perte osseuse et en augmentant la masse osseuse chez la plupart des femmes qui l'utilisent même si elles ne voient pas ou ne ressentent pas de différence. Bonviva peut réduire le risque de fractures. Cette réduction du risque de fractures a été montrée pour les vertèbres mais pas pour la hanche.

Bonviva vous est prescrit pour traiter votre ostéoporose post-ménopausique, parce que vous avez un risque augmenté de fractures. L'ostéoporose est une diminution de la densité et une fragilisation des os ; il s'agit d'une affection courante chez les femmes après la ménopause. Au moment de la ménopause, les ovaires d'une femme cessent de produire des estrogènes, une hormone féminine qui aide à préserver la santé du squelette.

Plus une femme est ménopausée tôt, plus le risque de fractures ostéoporotiques est grand.

Les autres facteurs de risque de fractures sont les suivants :

- insuffisance des apports alimentaires en calcium et en vitamine D
- tabagisme ou consommation excessive d'alcool
- pratique insuffisante de la marche ou des exercices physiques "en charge" (activités qui sollicitent le poids du corps)
- antécédents familiaux d'ostéoporose.

Une bonne hygiène de vie vous aidera également à tirer le maximum de bénéfices de votre traitement. Celle-ci comprend notamment :

- un régime alimentaire équilibré en calcium et en vitamine D,
- la pratique de la marche ou d'autres exercices physiques en charge,
- ne pas fumer et une consommation limitée en alcool.

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

Ne recevez jamais Bonviva

- **Si vous présentez, ou si par le passé vous avez présenté, une concentration trop basse de calcium dans le sang.** Veuillez consulter votre médecin.
- Si vous êtes allergique à l'acide ibandronique ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Mise 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 recevant Bonviva pour traiter l'ostéoporose. 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.

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 avec l'ibandronate. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou nul et certains patients ressentent une douleur dans le site de la fracture avant de présenter une fracture complète.

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 Bonviva.

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 Bonviva.

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.

Certaines personnes doivent être particulièrement prudentes lorsqu'elles utilisent Bonviva. Adressez-vous à votre médecin avant de recevoir Bonviva :

- Si vous avez eu ou avez des problèmes rénaux, une insuffisance rénale, ou si vous avez été dialysé, ou si vous présentez une autre maladie qui peut altérer vos reins.
- Si vous présentez un trouble du métabolisme minéral (comme un déficit en vitamine D).
- Vous devez prendre des suppléments en calcium et vitamine D pendant votre traitement par Bonviva. Si vous n'êtes pas en mesure de prendre ces suppléments, vous devez en informer votre médecin.

- 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 infirmier/ère (voir rubrique 4).

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et Bonviva

Informez votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Bonviva est à utiliser uniquement chez les femmes ménopausées et ne doit pas être pris par les femmes susceptibles d'avoir des enfants.

Ne prenez pas Bonviva si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Bonviva contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose (3 ml), c'est-à-dire qu'il peut être considéré comme sans sodium.

3. Comment recevoir Bonviva

La posologie recommandée de Bonviva est d'une injection intraveineuse de 3 mg (1 seringue pré-remplie) une fois tous les 3 mois.

Bonviva doit être administré par voie intraveineuse par un médecin, ou un infirmier/ère ou un autre professionnel de santé qualifié. Ne vous administrez pas vous-même Bonviva.

La solution injectable doit être administrée uniquement par voie intraveineuse. Ne pas utiliser un site d'injection autre que la veine.

Poursuite du traitement par Bonviva

Afin de tirer le maximum de bénéfices de votre traitement, il est important de continuer à recevoir vos injections tous les 3 mois, aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit. Bonviva peut traiter votre ostéoporose et réduire votre risque de fracture seulement si vous continuez à recevoir votre traitement, même si vous n'êtes pas en mesure de voir ou de sentir une différence. Après 5 ans de traitement par Bonviva, consultez votre médecin pour savoir si vous devez continuer à recevoir Bonviva.

Vous devez également prendre des suppléments en calcium et vitamine D, comme indiqué par votre médecin.

Si vous avez reçu plus de Bonviva que vous n'auriez dû

Vous pouvez présenter des concentrations basses de calcium, phosphore ou magnésium dans le sang. Votre médecin peut prendre des mesures pour corriger de tels changements et peut vous donner une injection contenant ces minéraux.

Si vous oubliez une injection de Bonviva

Vous devez demander un rendez-vous à votre médecin ou à votre infirmier/ère afin qu'il ou elle vous administre Bonviva aussitôt que possible. Ensuite, retournez chez votre médecin ou infirmier/ère afin qu'il ou elle vous administre votre prochaine injection trois mois après la dernière.

4. Quels sont les 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 un infirmier/ère ou à un médecin – vous pouvez avoir besoin d'un traitement médical d'urgence :

Rares (touchent moins d'une personne sur 1 000) :

- démangeaisons, gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge, avec des difficultés à respirer
- 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 rares (touchent 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
- réaction allergique grave, pouvant mettre votre vie en danger (voir rubrique 2)
- réactions cutanées sévères.

Autres effets indésirables possibles:

Fréquents (touchent moins d'une personne sur 10)

- maux de tête
- douleur à l'estomac (tel que gastrite) ou douleur abdominale, indigestion, nausées, diarrhée (selles molles) ou constipation
- douleur musculaire, articulaire ou dorsale
- sensation de fatigue et d'épuisement
- symptômes de type grippal comprenant fièvre, tremblements et frissons, sensation d'inconfort, douleur osseuse, douleurs musculaires et articulaires. Parlez-en à votre infirmier/ère ou à un médecin si l'un des effets indésirables devient plus gênant ou dure plus de quelques jours
- éruption cutanée.

Peu fréquents (touchent moins d'une personne sur 100)

- inflammation d'une veine
- douleur ou blessure au site d'injection
- douleur osseuse
- sensation de faiblesse
- crises d'asthme
- symptômes d'un faible taux de calcium dans le sang (hypocalcémie), y compris crampes ou spasmes musculaires et/ou sensation de picotement dans les doigts ou autour de la bouche.

Rares (touchent moins d'une personne sur 1 000) :

- urticaire.

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 Bonviva

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur la seringue après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

La personne pratiquant l'injection devra jeter toute solution non utilisée et mettre la seringue et l'aiguille usagées dans un récipient prévu à cet effet.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Bonviva

- La substance active est l'acide ibandronique. Une seringue pré-remplie contient 3 mg d'acide ibandronique (sous forme sodique monohydratée) dans 3 ml de solution.
- Les autres composants sont chlorure de sodium, acide acétique, acétate de sodium trihydraté et eau pour préparations injectables.

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

Bonviva 3 mg solution injectable en seringue pré-remplie est une solution incolore et limpide. Chaque seringue pré-remplie contient 3 ml de solution. Bonviva est présenté en boîtes de 1 seringue pré-remplie + 1 aiguille ou de 4 seringues pré-remplies + 4 aiguilles. 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

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

INFORMATION DES PROFESSIONNELS DE SANTE

Veillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour plus d'information.

Administration de Bonviva 3 mg solution injectable en seringue pré-remplie :

Bonviva 3 mg solution injectable en seringue pré-remplie doit être injecté par voie intraveineuse en 15 à 30 secondes.

La solution est irritante, en conséquence il est important de respecter strictement l'administration par voie intraveineuse. Si vous injectez accidentellement dans les tissus autour de la veine, les patients peuvent présenter une irritation, une douleur et une inflammation locales au site d'injection.

Bonviva 3 mg solution injectable en seringue pré-remplie **ne doit pas** être mélangé à des solutions contenant du calcium (comme la solution de Ringer-Lactate, l'héparine calcique) ou d'autres médicaments administrés par voie intraveineuse. Lorsque Bonviva est administré par l'intermédiaire d'une ligne de perfusion existante, le soluté de perfusion doit être limité à une solution saline isotonique ou à une solution de glucose à 50 mg/ ml (5 %).

Dose oubliée:

En cas d'oubli, l'injection doit être pratiquée dès que possible. Les injections suivantes devront ensuite être planifiées tous les 3 mois à compter de la date de la dernière injection.

Surdosage :

On ne dispose pas d'informations spécifiques sur la conduite à tenir en cas de surdosage par Bonviva.

D'après les connaissances acquises sur cette classe médicamenteuse, un surdosage par voie intraveineuse peut conduire à une hypocalcémie, une hypophosphatémie et une hypomagnésémie, qui peuvent entraîner une paresthésie. Dans des cas graves, la perfusion intraveineuse de doses appropriées de gluconate de calcium, de potassium ou phosphate de sodium, et de sulfate de magnésium peut s'avérer nécessaire.

Conseil d'ordre général:

Comme les autres bisphosphonates injectables, Bonviva 3 mg solution injectable en seringue pré-remplie peut entraîner une diminution transitoire du taux de calcium sérique.

L'hypocalcémie et les autres troubles du métabolisme phosphocalcique doivent être évalués et efficacement traités avant de débiter le traitement par Bonviva. Toutes les patientes doivent recevoir des suppléments en calcium et vitamine D.

Les patientes présentant une maladie concomitante ou prenant des médicaments susceptibles d'entraîner des effets rénaux, doivent être régulièrement surveillées pendant le traitement.

La seringue, l'aiguille et la solution injectable non utilisée doivent être éliminées conformément à la réglementation en vigueur.

Annexe IV
Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de l'autorisation ou des autorisations
de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant l'acide ibandronique, l'ibandronate de sodium, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Au vu des données disponibles sur l'hypocalcémie issues de déclarations spontanées incluant dans certains cas une relation temporelle étroite, un dé-challenge positif et le fait que l'hypocalcémie est un risque identifié pour l'acide ibandronique, le PRAC considère qu'une relation causale entre l'acide ibandronique et l'hypocalcémie est établi. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des produits contenant de l'acide ibandronique (indication ostéoporotique (Bonviva)) devaient être modifiées en conséquence.

Mise à jour de la rubrique 4.8 du RCP pour ajouter l'effet indésirable hypocalcémie avec une fréquence peu fréquente. La notice est mise à jour en conséquence.

Le CHMP est d'accord avec les conclusions scientifiques du PRAC.

Motifs de la modification des termes de l'autorisation ou des autorisations de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques concernant l'acide ibandronique, l'ibandronate de sodium, le CHMP est d'avis que le rapport bénéfice/risque du ou des médicaments contenant de l'acide ibandronique, l'ibandronate de sodium reste inchangé sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la ou des autorisations de mise sur le marché soient modifiés.