

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 monohydratée).

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 oesophagien, telles qu'une sténose ou une achalasie
- Incapacité à rester en position droite (assise ou debout) pendant au moins 60 minutes

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypocalcémie

L'hypocalcémie préexistante doit être corrigée avant de débuter 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 oesophagiennes, gastrite, duodénite ou ulcères).

Des effets indésirables tels qu'œsophagites, ulcères oesophagiens 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 oesophagienne. Le risque d'effets indésirables oesophagiens 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 oesophagiennes. 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'aine, 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'aine 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 inducateur 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 organo 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 ulcérasions 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 patientes 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'uvéite, 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 corporel 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	
Augmentation moyenne de la DMO par rapport à la valeur initiale (%) [IC à 95%]	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)
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 $\geq 50\%$ 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 excretion 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'existe 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>.