

## **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 périveineuse, 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 débuter le traitement par Bonviva IV. Les autres troubles du métabolisme phosphocalcique doivent aussi être efficacement traités avant de débuter 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'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).

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-oedème, 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'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.

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 corporel 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.

|                                                                                 | 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=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  $\geq 50\%$  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<sup>ème</sup> 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<br>(N = 974)  | Acide ibandronique 2,5 mg<br>une fois par jour<br>(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 <sup>ème</sup> 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 <sup>ème</sup> 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<br>(N=587)     | Acide ibandronique 2,5 mg<br>une fois par jour<br>(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 <sup>ème</sup> 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 <sup>ème</sup> 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'excration 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

**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>.