



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 juin 2015

BONDRONAT 6 mg, solution à diluer pour perfusion

Flacon en verre de 6 ml (CIP : 34009 363 485 7 8)

Laboratoire ROCHE SAS

DCI	acide ibandronique
Code ATC (2013)	M05BA06 (bisphosphonates)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, complications osseuses nécessitant une radiothérapie ou une chirurgie) chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	31/10/2003	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement	
Classement ATC	M M05 M05B M05BA M05BA06	Muscle et squelette Médicaments pour le traitement des désordres osseux Médicaments agissant sur la minéralisation Bisphosphonates acide ibandronique

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 28/10/2009.

Dans son dernier avis de renouvellement du 21 Juillet 2010, la Commission a considéré que le service médical rendu de BONDONAT était important dans la « prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, complications osseuses nécessitant une radiothérapie ou une chirurgie) chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses. ».

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, complications osseuses nécessitant une radiothérapie ou une chirurgie) chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses. »

03.2 Posologie

« La dose recommandée pour la prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses est de 6 mg par voie intraveineuse administré toutes les 3-4 semaines. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

■ Le laboratoire a fourni les résultats d'une étude de phase III ayant évalué l'efficacité de l'acide ibandronique dans l'indication de l'AMM. Cette étude randomisée en double aveugle a confirmé l'efficacité de l'acide ibandronique versus placebo en termes d'événements osseux chez des patientes avec un cancer du sein.¹

■ Le laboratoire a fourni les résultats d'une méta-analyse portant sur les effets des bisphosphonates chez les patients atteints d'un cancer du sein. Il s'agit d'une actualisation de mises à jour déjà publiées en 2005, 2007 et 2011. Ces résultats confirment l'effet des bisphosphonates, administrés par voie orale ou IV, chez des patients de cancer du sein avec des métastases osseuses.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les précédentes conclusions de la Commission.

04.2 Tolérance

■ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 25 juin 2012 au 24 juin 2013). Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

■ En 2011, le CHMP a évalué le risque de survenue de fracture atypique suite à un traitement par bisphosphonates. Il a conclu à un rapport bénéfice/risque toujours favorable des bisphosphonates et a préconisé une mise à jour du RCP des produits concernés. Le RCP de BONDRONAT a été modifié en conséquence.

■ Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées dans les rubriques suivantes (Cf. Annexe) :

- Effets indésirables
- Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
- Fécondité, grossesse et allaitement
- Données de sécurité précliniques
- Posologie et mode d'administration
- Propriétés pharmacocinétiques
- Contre-indications

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel mois Hiver 2014), BONDRONAT n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

Moins de 1 000 flacons sont vendus annuellement en officine.

¹ Heras P, Kritikos K, Hatzopoulos A, et al. Efficacy of ibandronate for the treatment of skeletal events in patients with metastatic breast cancer. Eur J Cancer Care 2009;18:653–656.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 21 juillet 2010 la place de BONDRONAT dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 21 juillet 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les complications osseuses d'origine maligne sont des affections graves qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital.
- ▀ Il s'agit d'un traitement préventif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de BONDRONAT, comme celui de l'ensemble des spécialités de la classe des bisphosphonates, est modéré.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▀ Cette spécialité est un médicament de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BONDRONAT reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▀ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▀ **Conditionnement :**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE

Ancien RCP	Nouveau RCP
4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques Bondronat est indiqué pour : ... 4.2 Posologie et mode d'administration Le traitement par Bondronat doit être initié seulement par des médecins ayant l'expérience de la prise en charge des cancers. Voie intraveineuse A usage unique. Seule une solution limpide exempte de particules doit être utilisée. <u>Prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses</u> La dose recommandée pour la prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses est de 6 mg par voie intraveineuse administré toutes les 3-4 semaines. La dose doit être perfusée pendant au moins 15 minutes. Pour la perfusion, le contenu de(s) flacon(s) doit être ajouté uniquement à 100 ml de solution isotonique de chlorure de sodium ou 100 ml de solution de glucose à 5 %. ... <u>Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs</u> Avant le traitement par Bondronat, le patient doit être correctement hydraté au besoin avec du chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). ... Bondronat solution à diluer pour perfusion doit être administré en perfusion intraveineuse. A cette fin, le contenu des flacons doit être ajouté à 500 ml de solution isotonique de chlorure de sodium (ou 500 ml de solution de glucose à	4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques Bondronat est indiqué chez l'adulte pour : ... 4.2 Posologie et mode d'administration Le traitement par Bondronat doit être initié seulement par des médecins ayant l'expérience de la prise en charge des cancers. Voie intraveineuse A usage unique. Seule une solution limpide exempte de particules doit être utilisée. <u>Posologie</u> <u>Prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses</u> La dose recommandée pour la prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses est de 6 mg par voie intraveineuse administré toutes les 3-4 semaines. La dose doit être perfusée pendant au moins 15 minutes. Pour la perfusion, le contenu de(s) flacon(s) doit être ajouté uniquement à 100 ml de solution isotonique de chlorure de sodium ou 100 ml de solution de glucose à 5 %. ... <u>Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs</u> Avant le traitement par Bondronat, le patient doit être correctement hydraté au besoin avec du une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). ... Bondronat solution à diluer pour perfusion doit être administrée en perfusion intraveineuse sur 2 heures. A cette fin, le contenu des flacons doit être ajouté à 500 ml de solution isotonique de chlorure de sodium (ou 500 ml de solution de glucose à

5 %), le mélange devant être perfusé en l'espace de 2 heures.
L'administration accidentelle par voie intra-artérielle de préparations non expressément destinées à cette voie de même qu'une administration périveineuse étant susceptibles de causer des lésions tissulaires, il faut veiller à administrer Bondronat solution à diluer pour perfusion par voie intraveineuse.

Insuffisants hépatiques

...

Insuffisants rénaux

Chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale, il n'a pas été mis en évidence une moins bonne tolérance consécutive à l'augmentation de l'exposition à l'ibandronate. Toutefois, dans la prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses, les recommandations ci-dessous doivent être suivies :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie/Temps de perfusion ¹	Volume de perfusion ²
≥ 50	6 mg / 15 minutes	100 ml
30 ≤ Clcr < 50	6 mg / 1 heure	500 ml
< 30	2 mg / 1 heure	500 ml

¹ Administration toutes les 3-4 semaines

² Solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou solution de glucose à 5 %

...

Personnes âgées

Aucune modification de la posologie n'est nécessaire

5 %), le mélange devant être perfusé en l'espace de 2 heures.
L'administration accidentelle par voie intra-artérielle de préparations non expressément destinées à cette voie de même qu'une administration périveineuse étant susceptibles de causer des lésions tissulaires, il faut veiller à administrer Bondronat solution à diluer pour perfusion par voie intraveineuse.

Populations particulières

Insuffisants hépatiques

...

Insuffisants rénaux

Chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale, il n'a pas été mis en évidence une moins bonne tolérance consécutive à l'augmentation de l'exposition à l'ibandronate. Toutefois, dans la prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses, les recommandations ci-dessous doivent être suivies :

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

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie/Temps de perfusion ¹	Volume de perfusion ²
≥ 50 CLcr < 80	6 mg / 15 minutes	100 ml
≥ 30 ≤ Clcr < 50	6 mg / 15 minutes	500 ml
< 30	2 mg / 1 heure	500 ml

¹ Administration toutes les 3-4 semaines

² Solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou solution de glucose à 5 %

...

Personnes âgées (>65 ans)

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

Enfants et adolescents

Bondronat n'est pas recommandé chez les patients âgés de moins de 18 ans suite à un manque de données d'efficacité et de tolérance.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
La prudence est recommandée chez les patients présentant une hypersensibilité connue à d'autres bisphosphonates.
Bondronat ne doit pas être administré aux enfants.

Enfants et adolescents Population pédiatrique

~~Bondronat n'est pas recommandé chez les patients âgés de moins de 18 ans suite à un manque de données d'efficacité et de tolérance.~~

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

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Le contenu du flacon doit être utilisé comme suit:

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

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

4.3 Contre-indications

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

~~La prudence est recommandée chez les patients présentant une hypersensibilité connue à d'autres bisphosphonates.~~

~~Bondronat ne doit pas être administré aux enfants.~~

Hypocalcémie

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

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

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

Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à une extraction dentaire et/ou à une infection locale (y compris une ostéomyélite) a été rapportée chez des patients atteints de cancer et recevant des traitements médicamenteux comprenant des bisphosphonates administrés principalement par voie intraveineuse. La plupart de ces patients avaient également reçu une chimiothérapie et des corticoïdes. Une ostéonécrose de la mâchoire a également été rapportée chez des patients atteints d'ostéoporose traités par bisphosphonates per os.

Un examen dentaire ainsi que des soins dentaires préventifs appropriés doivent être envisagés avant l'instauration d'un traitement par bisphosphonates chez les patients présentant des facteurs de risque associés (par exemple : cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie, mauvaise hygiène buccale).

Au cours du traitement, ces patients doivent éviter si possible toute intervention dentaire invasive.

Chez les patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire au

Patients présentant des troubles du métabolisme osseux et minéral

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

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

Réaction/Choc anaphylactique

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

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

Ostéonécrose de la mâchoire

Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à une extraction dentaire et/ou à une infection locale (y compris une ostéomyélite) a été rapportée chez des patients atteints de cancer et recevant des traitements médicamenteux comprenant des bisphosphonates administrés principalement par voie intraveineuse. La plupart de ces patients avaient également reçu une chimiothérapie et des corticoïdes. Une ostéonécrose de la mâchoire a également été rapportée chez des patients atteints d'ostéoporose traités par bisphosphonates per os.

Un examen dentaire ainsi que des soins dentaires préventifs appropriés doivent être envisagés avant l'instauration d'un traitement par bisphosphonates chez les patients présentant des facteurs de risque associés (par exemple : cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie, mauvaise hygiène buccale).

Au cours du traitement, ces patients doivent éviter si possible toute

cours d'un traitement par bisphosphonates, une chirurgie dentaire peut aggraver cette atteinte. Chez les patients nécessitant une intervention dentaire, aucune donnée ne permet de suggérer que l'arrêt du traitement par bisphosphonates réduit le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. L'appréciation de l'état clinique par le médecin traitant doit orienter la prise en charge de chaque patient, en se basant sur l'évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

intervention dentaire invasive.

Chez les patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire au cours d'un traitement par bisphosphonates, une chirurgie dentaire peut aggraver cette atteinte. Chez les patients nécessitant une intervention dentaire, aucune donnée ne permet de suggérer que l'arrêt du traitement par bisphosphonates réduit le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. L'appréciation de l'état clinique par le médecin traitant doit orienter la prise en charge de chaque patient, en se basant sur l'évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

Fractures atypiques du fémur

Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patients traités au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur du dessous du petit trochanter jusqu'au-dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certains patients présentent une douleur dans la cuisse ou l'aîne, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire. Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. L'arrêt du traitement par bisphosphonates chez les patients chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée, doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour le patient. Durant le traitement par bisphosphonates, les patients doivent être informés que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne doit être rapportée et tous les patients présentant de tels symptômes devront être examinés pour rechercher une fracture fémorale atypique.

Insuffisants rénaux

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction Bondronat ne doit pas être mélangé à des solutions contenant du calcium. Aucune interaction n'a été observée quand l'acide ibandronique a été administré de façon concomitante au melphalan/prednisolone chez des patients atteints de myélome multiple. D'autres études d'interactions réalisées chez des femmes ménopausées ont démontré l'absence d'interaction avec le tamoxifène ou l'hormonothérapie substitutive (estrogènes). En raison de sa pharmacocinétique, les interactions médicamenteuses cliniquement significatives sont peu probables. L'acide ibandronique est	Les études cliniques n'ont pas mis en évidence de détérioration de la fonction rénale lors d'un traitement au long cours par Bondronat. Néanmoins, en fonction de l'état clinique du patient, la fonction rénale, la calcémie, la phosphatémie et la magnésémie doivent être surveillées chez les patients traités par Bondronat (voir rubrique 4.2). <u>Insuffisants hépatiques</u> En l'absence de données cliniques, des recommandations posologiques ne peuvent être données chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2). <u>Insuffisants cardiaques</u> L'hyperhydratation doit être évitée chez les patients présentant un risque d'insuffisance cardiaque. <u>Patients ayant une hypersensibilité connue à d'autres bisphosphonates</u> La prudence est recommandée chez les patients présentant une hypersensibilité connue à d'autres bisphosphonates. <u>Excipients à effet notoire</u> Bondronat est essentiellement sans sodium. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Bondronat ne doit pas être mélangé à des solutions contenant du calcium. Aucune interaction n'a été observée quand l'acide ibandronique a été administré de façon concomitante au melphalan/prednisolone chez des patients atteints de myélome multiple. D'autres études d'interactions réalisées chez des femmes ménopausées ont démontré l'absence d'interaction avec le tamoxifène ou l'hormonothérapie substitutive (estrogènes). En raison de sa pharmacocinétique, Les interactions médicamenteuses cliniquement significatives-métaboliques sont jugées peu probables improbables dans la mesure où est éliminé uniquement par excrétion
--	---

éliminé uniquement par excrétion rénale et il ne subit aucune biotransformation. 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'induit pas non plus le système du cytochrome P450 hépatique chez le rat. La liaison aux protéines plasmatiques est faible aux doses thérapeutiques, par conséquent il est peu probable que l'acide ibandronique puisse déplacer d'autres substances actives.

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

Dans des études cliniques, Bondronat a été administré de façon concomitante avec des agents anticancéreux couramment utilisés, des diurétiques, des antibiotiques et des analgésiques et aucune interaction clinique n'a été observée.

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation de l'acide ibandronique chez la femme enceinte.

Les études chez le rat ont révélé une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu. Par conséquent, Bondronat ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

On ne sait pas si l'acide ibandronique est excrété dans le lait maternel.

rénale et il ne subit aucune biotransformation. 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 où il n'induit pas non plus il ne s'est pas non plus révélé inducteur du système du cytochrome P450 hépatique chez le rat (voir rubrique 5.2). L'acide ibandronique est éliminé uniquement par excrétion rénale et il ne subit aucune biotransformation. La 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, la liaison aux protéines plasmatiques est faible aux doses thérapeutiques, par conséquent il est peu probable que l'acide ibandronique puisse déplacer d'autres substances actives.

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

Dans des études cliniques, Bondronat a été administré de façon concomitante avec des agents anticancéreux couramment utilisés, des diurétiques, des antibiotiques et des analgésiques et aucune interaction clinique n'a été observée.

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation de l'acide ibandronique chez la femme enceinte.

Les études chez le rat ont révélé une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu. Par conséquent, Bondronat ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si l'acide ibandronique est excrété dans le lait maternel. Les études menées chez des rates allaitant ont démontré la présence de

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

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence décroissante, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 10\%$), fréquent ($\geq 1\%$ et $< 10\%$), peu fréquent ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$), rare ($\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$) et très rare ($< 0,01\%$).

Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs

Le profil de tolérance de Bondronat dans l'hypercalcémie induite par des tumeurs est basé sur les essais cliniques contrôlés dans cette indication et après administration intraveineuse de Bondronat selon les doses recommandées. Le traitement a été associé le plus fréquemment à une

faibles quantités d'acide ibandronique dans le lait après administration intraveineuse. Bondronat ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

Fécondité

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

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

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

4.8 Effets indésirables

Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs

Le profil de tolérance de Bondronat dans l'hypercalcémie induite par des tumeurs est basé sur les essais cliniques contrôlés dans cette indication et après administration intraveineuse de Bondronat selon les doses recommandées. Le traitement a été associé le plus fréquemment à une augmentation de la température. Occasionnellement un syndrome pseudo-grippal avec de la fièvre, des frissons, des douleurs au niveau des os et/ou des muscles a été rapporté. Dans la majorité des cas aucun traitement spécifique n'a été nécessaire, les symptômes ayant disparu après quelques heures/jours.

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

Le tableau 1 présente les réactions indésirables rapportées au cours des essais cliniques (événements enregistrés indépendamment de la détermination du lien de causalité).

~~Le tableau 1 présente les réactions indésirables rapportées au cours des essais cliniques (événements enregistrés indépendamment de la détermination du lien de causalité).~~

Résumé du profil de tolérance

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

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

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

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

Liste des effets indésirables

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

Les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence décroissante, listés par classe de système d'organes et catégorie de fréquence selon la classification MedRA. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 10\%$) ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1\%$ et $< 10\%$) ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$) ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$) ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) et très rare ($< 0,01\%$) ($< 1/10\,000$), 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

Tableau 1 Nombre (pourcentage) de patients ayant présenté des réactions indésirables lors des essais cliniques contrôlés dans l’hypercalcémie induite par des tumeurs après traitement par Bondronat

Classes de systèmes d'organes / Réactions indésirables	Fréquence Nombre (%) (n=352)
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Fréquent : Hypocalcémie	10 (2,8)
Affections musculo-squelettiques et systémiques :	
Fréquent : Douleur osseuse	6 (1,7)
Peu fréquent : Myalgie	1 (0,3)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Très fréquent: Fièvre	39 (11,1)
Peu fréquent: Syndrome pseudo-grippal	2 (0,6)
Frissons	1 (0,3)

gravité.

Tableau 1 Nombre (pourcentage) de patients ayant présenté des réactions indésirables lors des essais cliniques contrôlés dans l’hypercalcémie induite par des tumeurs après traitement par Bondronat

Classes de systèmes d'organes / Réactions indésirables	Fréquence Nombre (%) (n=352)
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Fréquent : Hypocalcémie	10 (2,8)
Affections musculo-squelettiques et systémiques :	
Fréquent : Douleur osseuse	6 (1,7)
Peu fréquent : Myalgie	1 (0,3)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Très fréquent: Fièvre	39 (11,1)
Peu fréquent: Syndrome pseudo-grippal	2 (0,6)
Frissons	1 (0,3)

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

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	Infection	Cystite, vaginite, candidose orale			
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées		Néoplasme cutané bénin			
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie, trouble de la crase sanguine			
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité ↑, bronchospasme ↑, œdème de Quincke↑ Réaction /choc anaphylactique↑ **	Exacerbation d'asthme
Affections endocriniennes	Troubles parathyroïdiens				
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypocalcémie*	Hypophosphatémie			
Affections psychiatriques		Troubles du sommeil, anxiété, humeur labile			
Affections du système nerveux	Céphalées, vertige, dysgueusie (altération du goût)	Troubles cérébrovasculaires, lésion nerveuse radiculaire, amnésie, migraine, névralgie, hypertonie, hyperesthésie, paresthésie péri-buccale, parosmie			
Affections oculaires	Cataracte		Inflammation oculaire ↑**		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Surdité			
Affections cardiaques	Bloc de branche	Ischémie myocardique,			

		troubles cardiovasculaires, palpitations				** Se reporter aux informations complémentaires ci-dessous † Identifiés depuis la commercialisation
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Pharyngite	Edème pulmonaire, stridor				
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, vomissements, dyspepsie, douleur gastro-intestinale, affection dentaire	Gastro-entérite, dysphagie, gastrite, ulcération buccale, chéilite				
Affections hépatobiliaires		Lithiase biliaire				Description des effets indésirables sélectionnés <i>Hypocalcémie</i> La diminution de l'excrétion rénale de calcium s'accompagne fréquemment d'une baisse des taux sériques de phosphates qui, cependant, ne nécessite pas de traitement. La calcémie peut être abaissée jusqu'à des valeurs inférieures à la normale. <u>Les autres réactions indésirables rapportées à une fréquence plus rare sont les suivantes :</u> Affections du système immunitaire : Très rare : Hypersensibilité Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Très rare : Oedème angioneurotique Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Très rare : Bronchospasme Chez des patients asthmatiques sensibles à l'acide acétylsalicylique l'administration d'autres bisphosphonates a été associée à une bronchoconstriction.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Trouble cutané, ecchymoses	Rash, alopecie				
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthrose, myalgie, arthralgie, atteinte articulaire		Fractures fémorales atypiques sous trochantériennes et diaphysaires †	Ostéonécrose de la mâchoire †**		
Affections du rein et des voies urinaires		Rétention urinaire, kyste rénal				
Affections des organes de reproduction et du sein		Douleur pelvienne				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre, syndrome pseudo grippal, œdème périphérique, asthénie, polydipsie	Hypothermie				
Investigations	Augmentation des Gamma-GT, augmentation de la créatinine	Augmentation des phosphatases alcalines, perte de poids				
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Lésion, douleur au site d'injection				

Les autres réactions indésirables rapportées à une fréquence plus rare sont les suivantes :

Affections du système immunitaire :

Très rare : Hypersensibilité

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Très rare : Oedème angioneurotique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Très rare : Bronchospasme

Chez des patients asthmatiques sensibles à l'acide acétylsalicylique l'administration d'autres bisphosphonates a été associée à une bronchoconstriction.

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

Le profil de tolérance de Bondronat intraveineux chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses est basé sur un essai clinique contrôlé dans cette indication et après administration intraveineuse de Bondronat selon les doses recommandées.

Le tableau 2 présente les réactions indésirables survenues dans une étude clinique pivot de phase III (152 patients traités par Bondronat 6 mg), c'est-à-dire les réactions indésirables ayant une relation de causalité au médicament à l'essai douteuse, possible ou probable, survenant fréquemment dans le groupe Bondronat et à une fréquence supérieure au groupe placebo.

Tableau 2 Réactions indésirables survenus fréquemment et à une fréquence supérieure au placebo chez les patients

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

Le profil de tolérance de Bondronat intraveineux chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses est basé sur un essai clinique contrôlé dans cette indication et après administration intraveineuse de Bondronat selon les doses recommandées.

Le tableau 2 présente les réactions indésirables survenues dans une étude clinique pivot de phase III (152 patients traités par Bondronat 6 mg), c'est-à-dire les réactions indésirables ayant une relation de causalité au médicament à l'essai douteuse, possible ou probable, survenant fréquemment dans le groupe Bondronat et à une fréquence supérieure au groupe placebo.

Tableau 2 Réactions indésirables survenus fréquemment et à une fréquence supérieure au placebo chez les patients présentant des métastases osseuses du cancer du sein traités par Bondronat 6 mg administré par voie intraveineuse

Réaction indésirable	Placebo (n = 157) N (%)	Bondronat 6 mg (n = 152) N (%)
Infections et infestations :		
Infection	1 (0,6)	2 (1,3)
Affections endocriniennes :		
Troubles parathyroïdiens	1 (0,6)	2 (1,3)
Affections du système nerveux :		
Céphalées	4 (2,5)	9 (5,9)
Vertige	2 (1,3)	4 (2,6)
Dysgueusie (altération du goût)	0 (0,0)	2 (1,3)
Affections oculaires :		
Cataracte	1 (0,6)	2 (1,3)
Affections cardiaques :		
Bloc de branche	1 (0,6)	2 (1,3)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :		
Angine (mal de gorge)	0 (0,0)	3 (2,0)
Affections gastro-intestinales :		
Diarrhée	1 (0,6)	8 (5,3)
Dyspepsie	5 (3,2)	6 (3,9)
Vomissements	2 (1,3)	5 (3,3)
Douleur gastro-intestinale	2 (1,3)	4 (2,6)
Affection dentaire	0 (0,0)	3 (2,0)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :		
Trouble cutané	0 (0,0)	2 (1,3)
Ecchymoses	0 (0,0)	2 (1,3)
Affections musculo-squelettiques et systémiques :		
Myalgie	6 (3,8)	8 (5,3)
Arthralgie	1 (0,6)	2 (1,3)
Atteinte articulaire	0 (0,0)	2 (1,3)
Arthrose	0 (0,0)	2 (1,3)
Troubles généraux :		
Asthénie	8 (5,1)	10 (6,6)

présentant des métastases osseuses du cancer du sein
traités par Bondronat 6 mg administré par voie
intraveineuse

Réaction indésirable	Placebo (n = 157) N (%)	Bondronat 6 mg (n = 152) N (%)
Infections et infestations :		
Infection	1 (0,6)	2 (1,3)
Affections endocriniennes :		
Troubles parathyroïdiens	1 (0,6)	2 (1,3)
Affections du système nerveux :		
Céphalées	4 (2,5)	9 (5,9)
Vertige	2 (1,3)	4 (2,6)
Dysgueusie (altération du goût)	0 (0,0)	2 (1,3)
Affections oculaires :		
Cataracte	1 (0,6)	2 (1,3)
Affections cardiaques :		
Bloc de branche	1 (0,6)	2 (1,3)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :		
Angine (mal de gorge)	0 (0,0)	3 (2,0)
Affections gastro-intestinales :		
Diarrhée	1 (0,6)	8 (5,3)
Dyspepsie	5 (3,2)	6 (3,9)
Vomissements	2 (1,3)	5 (3,3)
Douleur gastro-intestinale	2 (1,3)	4 (2,6)
Affection dentaire	0 (0,0)	3 (2,0)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :		
Trouble cutané		
Ecchymoses	0 (0,0)	2 (1,3)
Affections musculo-squelettiques et systémiques :		
Myalgie		
Arthralgie	6 (3,8)	8 (5,3)
Atteinte articulaire	1 (0,6)	2 (1,3)
Arthrose	0 (0,0)	2 (1,3)
	0 (0,0)	2 (1,3)
Troubles généraux :		
Asthénie	8 (5,1)	10 (6,6)
Syndrome pseudo-grippal	2 (1,3)	8 (5,3)
Œdème périphérique	2 (1,3)	3 (2,0)
Polydipsie	0 (0,0)	2 (1,3)
Anomalies des tests de laboratoire :		
Augmentation des Gamma-GT	1 (0,6)	4 (2,6)
Augmentation de la créatinine	1 (0,6)	3 (2,0)

Les autres réactions indésirables rapportées à une moindre fréquence
sont les suivantes:

Peu fréquent :

Infections et infestations: cystite, vaginite, candidose orale

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées: néoplasme cutané bénin

Affections hématologiques et du système lymphatique: anémie,
trouble de la crase sanguine

Troubles du métabolisme et de la nutrition: hypophosphatémie

Affections psychiatriques: troubles du sommeil, anxiété, humeur labile

Affections du système nerveux: troubles cérébrovasculaires, lésion
nerveuse radiculaire, amnésie, migraine, névralgie, hypertonie,
hyperesthésie, paresthésie péri-buccale, parosmie

Syndrome pseudo-grippal	2 (1,3)	8 (5,3)
Œdème périphérique	2 (1,3)	3 (2,0)
Polydipsie	0 (0,0)	2 (1,3)
Anomalies des tests de laboratoire :		
Augmentation des Gamma-GT	1 (0,6)	4 (2,6)
Augmentation de la créatinine	1 (0,6)	3 (2,0)

Les autres réactions indésirables rapportées à une moindre fréquence
sont les suivantes:

Peu fréquent :

Infections et infestations: cystite, vaginite, candidose orale

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées: néoplasme cutané bénin

Affections hématologiques et du système lymphatique: anémie,
trouble de la crase sanguine

Troubles du métabolisme et de la nutrition: hypophosphatémie

Affections psychiatriques: troubles du sommeil, anxiété, humeur labile

Affections du système nerveux: troubles cérébrovasculaires, lésion
nerveuse radiculaire, amnésie, migraine, névralgie, hypertonie,

hyperesthésie, paresthésie péri-buccale, parosmie

Affections de l'oreille et du labyrinthe: surdité

Affections cardiaques: ischémie myocardique, troubles
cardiovasculaires, palpitations

Affections vasculaires: hypertension, lymphoedème, varices

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: œdème
pulmonaire, stridor

Affections gastro-intestinales: gastro-entérite, dysphagie, gastrite,
ulcération buccale, chéilite

Affections hépatobiliaires: lithiase biliaire

Affections de la peau et du tissu sous-cutané: rash, alopecie

Affections du rein et des voies urinaires: rétention urinaire, kyste rénal

Affections des organes de reproduction et du sein: douleur pelvienne

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:
hypothermie

Investigations: augmentation des phosphatases alcalines, perte de poids

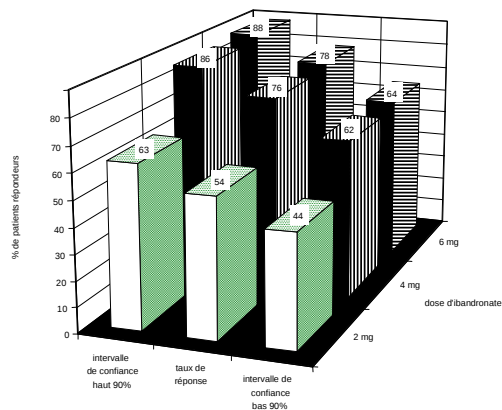
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures: lésion,
douleur au site d'injection

Syndrome pseudo-grippal

Un syndrome pseudo-grippal avec de la fièvre, des frissons, des douleurs

Affections de l'oreille et du labyrinthe: surdité Affections cardiaques: ischémie myocardique, troubles cardiovasculaires, palpitations Affections vasculaires: hypertension, lymphoedème, varices Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: �d�me pulmonaire, stridor Affections gastro-intestinales: gastro-entérite, dysphagie, gastrite, ulcération buccale, chéilite Affections hépatobiliaires: lithiase biliaire Affections de la peau et du tissu sous-cutané: rash, alopecie Affections du rein et des voies urinaires: rétention urinaire, kyste rénal Affections des organes de reproduction et du sein: douleur pelvienne Troubles généraux et anomalies au site d'administration: hypothermie Investigations: augmentation des phosphatases alcalines, perte de poids Lésions, intoxications et complications liées aux procédures: lésion, douleur au site d'injection Une ostéonécrose de la mâchoire a été rapportée chez des patients traités par bisphosphonates. La majorité des cas rapportés concernait des patients atteints de cancer, néanmoins certains de ces cas ont été également rapportés chez des patients traités pour ostéoporose. L'ostéonécrose de la mâchoire est généralement associée à une extraction dentaire et/ou à une infection locale (y compris une ostéomyélite). Sont considérés également comme facteurs de risque un diagnostic de cancer, une chimiothérapie, une radiothérapie, les	au niveau des os et/ou des muscles a été rapporté. Dans la majorité des cas aucun traitement spécifique n'a été nécessaire, les symptômes ayant disparu après quelques heures/jours <u><i>Ostéonécrose de la mâchoire</i></u> Une ostéonécrose de la mâchoire a été rapportée chez des patients traités par bisphosphonates. La majorité des cas rapportés concernait des patients atteints de cancer, néanmoins certains de ces cas ont été également rapportés chez des patients traités pour ostéoporose. L'ostéonécrose de la mâchoire est généralement associée à une extraction dentaire et/ou à une infection locale (y compris une ostéomyélite). Sont considérés également comme facteurs de risque un diagnostic de cancer, une chimiothérapie, une radiothérapie, les cortico�ides et une mauvaise hygiène buccale (voir rubrique 4.4). <u><i>Inflammation oculaire</i></u> Des cas d'inflammation oculaire tels qu'uvéite, �pisc�lite et sclérite ont été rapportés avec l'acide ibandronique. Dans certains cas, ces �v�nements ne se sont résolus qu'à l'arrêt du traitement par l'acide ibandronique. <u><i>Réaction/Choc anaphylactique</i></u> 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. <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> 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. ...
--	--

corticoïdes et une mauvaise hygiène buccale (voir rubrique 4.4). ...	
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1 Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : Bisphosphonate, Code ATC : M05BA06 ... <u>Études cliniques dans l'hypercalcémie induite par des tumeurs</u> ...	5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1 Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour le traitement des maladies osseuses, bisphosphonate, Code ATC : M05BA06 ... <u>Études cliniques dans l'hypercalcémie induite par des tumeurs</u> ...



...

Critère principal d'efficacité

...

Le Tableau 3 résume les résultats concernant l'efficacité.

Tableau 3 Résultats concernant l'efficacité (patientes atteintes de cancer du sein avec métastase osseuse)

...

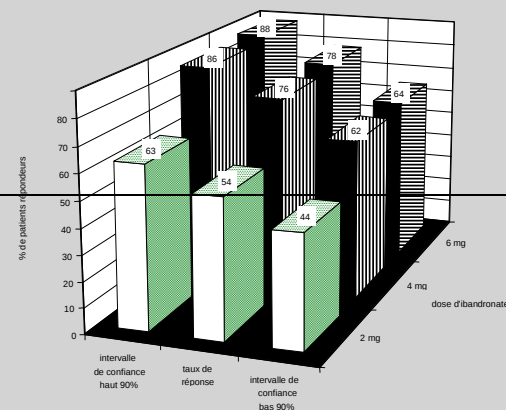
Critères secondaires d'efficacité

...

Le Tableau 4 résume les résultats concernant les critères secondaires d'efficacité.

...

Une durée de perfusion de 15 minutes n'a pas été étudiée chez les



...

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

...

Critère principal d'efficacité

...

Le Tableau 3 2 résume les résultats concernant l'efficacité.

Tableau 3 2 Résultats concernant l'efficacité (patientes atteintes de cancer du sein avec métastase osseuse)

...

Critères secondaires d'efficacité

...

Le Tableau 4 3 résume les résultats concernant les critères secondaires d'efficacité.

...

Une durée de perfusion de 15 minutes n'a pas été étudiée chez les

patients atteints d'un cancer avec une clairance de la créatinine < 50 ml/min.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

...

Distribution

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

Métabolisme

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

Élimination

...

Pharmacocinétique chez les populations particulières

...

patients atteints d'un cancer avec une clairance de la créatinine < 50 ml/min.

Population pédiatrique (voir rubriques 4.2 et 5.2)

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

...

Distribution

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

~~Métabolisme~~ Biotransformation

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

Élimination

...

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

Pharmacocinétique chez les populations particulières

...

Insuffisants rénaux

Insuffisants rénaux

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

L'augmentation de l'exposition ne s'est pas accompagnée d'une moins bonne tolérance. Toutefois, un ajustement de la dose ou de la durée de perfusion est recommandé chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses traités en prévention de complications osseuses (voir rubrique 4.2).

Insuffisants hépatiques

...

Personnes âgées

...

Enfants et adolescents

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

L'exposition à l'acide ibandronique chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale est corrélée à la clairance de la créatinine (Clcr). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (CLcr moyenne estimée = 21,2 mL/min), l'AUC_{0-24h} moyenne ajustée à la dose est augmentée de 110 % par rapport à celle des volontaires sains. Dans l'étude de pharmacocinétique WP18551, après administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 6 mg (perfusion de 15 minutes), l'AUC_{0-24 h} moyenne a augmenté de 14 % et 86 % respectivement chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (moyenne estimée Clcr = 68,1 ml/min) et modérée (moyenne estimée Clcr = 41,2 ml/min) comparée aux volontaires sains (moyenne estimée Clcr = 120 ml/min). La Cmax moyenne n'a pas augmenté chez les patients présentant une insuffisance rénale légère et a augmenté de 12 % chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée. L'augmentation de l'exposition ne s'est pas accompagnée d'une moins bonne tolérance. Toutefois, un ajustement de la dose ou de la durée de perfusion est recommandé chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses traités en prévention de complications osseuses (voir rubrique 4.2).

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

Insuffisants hépatiques (voir rubrique 4.2)

...

Personnes âgées (voir rubrique 4.2)

...

Enfants et adolescents-Population pédiatrique

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

5.3 Données de sécurité précliniques

...

Toxicité de la reproduction

Il n'a été mis en évidence ni effet toxique fœtal direct ni effet tératogène de l'acide ibandronique chez le rat et le lapin traités par voie intraveineuse. Les effets indésirables de l'acide ibandronique dans les études de reproduction chez le rat ont été ceux attendus avec la classe des bisphosphonates. Ils incluent une réduction du nombre des sites d'implantation, une interférence avec la mise bas naturelle (dystocie), une augmentation des anomalies viscérales (syndrome de la jonction pyélo-urétérale) et dentaires chez la génération F1 chez le rat.

5.3 Données de sécurité précliniques

...

Toxicité de la reproduction

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