

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ibandronate EG 3 mg/3 ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une seringue pré-remplie de 3 ml de solution injectable contient 3 mg d'acide ibandronique (sous forme de 3,375 mg d'un sel monosodique monohydraté d'acide ibandronique).

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.

Le pH de la solution s'élève à 4,9 - 5,5.

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 acide ibandronique solution injectable doivent recevoir la notice et la carte de rappel pour le patient.

Posologie

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

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

En cas d'oubli, l'injection doit être administrée 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 d'acide ibandronique, particulièrement après 5 ans ou plus de traitement.

Populations particulières

Insuffisance rénale

En raison de données limitées chez ces patientes lors des études cliniques, l'utilisation d'acide ibandronique 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 rubriques 4.4 et 5.2).

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, caractérisée par une 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.

Insuffisance hépatique

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

Sujets âgés (> 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 l'acide ibandronique chez les enfants âgés de moins de 18 ans, et l'acide ibandronique n'a pas été étudié dans cette population (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Mode d'administration

Par voie intraveineuse en 15 – 30 secondes, tous les 3 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 de l'acide ibandronique IV par voie intra-artérielle ou péri-veineuse, car cela pourrait entraîner une lésion tissulaire.

Hypocalcémie

Comme les autres bisphosphonates intraveineux, l'acide ibandronique peut entraîner une diminution transitoire de la calcémie.

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

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

Réaction/choc anaphylactique

Des cas de réaction/choc anaphylactique, y compris à issue fatale, ont été rapportés chez les patients traités par l'acide ibandronique par voie intraveineuse.

Lors de l'administration de l'acide ibandronique en solution injectable, des mesures appropriées en matière de soutien médical et de contrôle doivent être facilement accessibles. En cas de survenue de réactions anaphylactiques ou d'autres réactions d'hypersensibilité/réactions allergiques sévères, il faut immédiatement arrêter l'injection et initier un traitement approprié.

Insuffisance rénale

Les patientes atteintes de maladies associées ou utilisant des médicaments, susceptibles d'avoir des effets indésirables sur les reins, doivent être régulièrement contrôlées pendant le traitement conformément aux bonnes pratiques médicales.

En raison d'une expérience clinique limitée, l'utilisation de l'acide ibandronique 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 rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisants cardiaques

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

Ostéonécrose de la mâchoire

L'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) a été très rarement rapportée après la commercialisation chez des patients recevant de l'acide ibandronique pour le traitement d'ostéoporose (voir rubrique 4.8).

Le début du traitement ou d'un nouveau cycle de traitement doit être retardé chez les patients atteints de lésions ouvertes, non cicatrisées, des tissus mous de la bouche.

Un bilan bucco-dentaire accompagné de soins dentaires préventifs et d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque est recommandé avant le traitement par acide ibandronique chez les patients présentant des facteurs de risque.

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

- Puissance du médicament qui inhibe la résorption osseuse (risque plus élevé pour les composés de grande puissance), voie d'administration (risque plus élevé par voie parentérale) et dose cumulée du traitement de résorption osseuse.
- Cancer, situations de comorbidité (p. ex. anémie, coagulopathies, infection), tabagisme.
- Traitements concomitants: corticostéroïdes, chimiothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse, radiothérapie de la tête et du cou
- Mauvaise hygiène buccale, maladie périodontale, prothèses dentaires mal ajustées, antécédents d'affections dentaires, interventions dentaires invasives (p. ex. des extractions dentaires).

Tous les patients doivent être encouragés à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire, à faire effectuer des contrôles dentaires réguliers et à signaler immédiatement tout symptôme buccal tel que la mobilité dentaire, les douleurs ou le gonflement, la non-cicatrisation des plaies ou l'écoulement pendant le traitement par acide ibandronique. Pendant la durée du traitement, les interventions dentaires invasives doivent être effectuées uniquement après un examen attentif et être évitées proche des administrations d'acide ibandronique.

Une prise en charge des patients qui développent une ONM doit être mise en place en étroite collaboration entre le médecin traitant et un dentiste ou chirurgien stomatologiste ayant l'expertise des ONM. Une interruption temporaire du traitement par l'acide ibandronique doit être considérée jusqu'à résolution du problème et si possible jusqu'à l'atténuation des facteurs de risque qui y contribuent.

Ostéonécrose du conduit auditif externe

Une ostéonécrose du conduit auditif externe a été rapportée avec les bisphosphonates, principalement en association avec un traitement de longue durée. Les facteurs de risques possibles pour l'ostéonécrose du conduit auditif externe incluent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou les facteurs de risque locaux tels que l'infection ou le traumatisme. Chez les patients traités par des bisphosphonates et présentant

des symptômes à l'oreille, y compris des infections chroniques de l'oreille, il faut tenir compte de la possibilité d'une ostéonécrose du conduit auditif externe.

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.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose (3 ml), c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Les interactions métaboliques sont jugées improbables dans la mesure où l'acide ibandronique n'inhibe pas les principales iso-enzymes 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 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Ibandronate EG 3 mg/3 ml solution injectable n'est destiné qu'à l'utilisation par des femmes postménopausées et ne peut être pris par des 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.

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

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

Compte tenu du profil pharmacocinétique et pharmacodynamique et des effets indésirables rapportés, on s'attend à ce que l'acide ibandronique n'ait aucun effet ou qu'un effet 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 ayant été rapportés 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). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont l'arthralgie et le syndrome pseudo-grippal. Ces symptômes sont typiquement associés à la première administration, sont généralement de courte durée, d'intensité légère à modérée et disparaissent lors de la poursuite du traitement sans nécessiter des mesures particulières (voir paragraphe « syndrome pseudo-grippal »).

Liste des effets indésirables présentés dans un tableau

Le tableau 1 présente une liste complète des effets indésirables.

La tolérance d'un traitement oral par l'acide ibandronique 2,5 mg par jour a été évaluée chez 1251 patientes traitées 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 chez la femme post-ménopausique atteinte d'ostéoporose, la tolérance globale de l'acide ibandronique 3 mg en injection tous les 3 mois a été similaire à celle de l'acide ibandronique oral 2,5 mg 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 l'acide ibandronique 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 système d'organes et catégorie de fréquence selon la classification MedDRA. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante: 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 post-ménopausées traitées par l'acide ibandronique IV 3 mg tous les 3 mois ou par l'acide ibandronique 2,5 mg par jour dans les études de phase III BM 16550 et MF 4411 et depuis la commercialisation.

Classe de systèmes d'organes	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	Gastrite,			

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
gastro-intestinales	Dyspepsie, Diarrhées, Douleurs abdominales, Nausées, Constipation			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée		Angio-œdème, Œdème de la face, Urticaire	Syndrome de Stevens Johnson†, érythème polymorphe†, dermatite bulleuse†
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies, Myalgies, Douleurs musculo-squelettiques, Douleurs dorsales	Douleurs osseuses	Fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires†	Ostéonécrose de la mâchoire*†. Ostéonécrose du conduit auditif externe (effet indésirable propre à la classe des bisphosphonates)
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 rapportés comme réactions aiguës ou des symptômes tels que myalgies, arthralgies, fièvre, frissons, fatigue, nausées, perte d'appétit et douleurs osseuses.

Ostéonécrose de la mâchoire

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés, principalement chez des patients atteints d'un cancer et traités par des médicaments qui inhibent la résorption osseuse, tel que l'acide ibandronique (voir rubrique 4.4). Des cas d'ONM ont été rapportés après la commercialisation de l'acide ibandronique.

Inflammation oculaire

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

Réaction/choc anaphylactique

Des cas de réaction/choc anaphylactique, y compris à issue fatale, ont été rapportés chez les 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 site internet:

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

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

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: M05BA06

Mécanisme d'action

L'acide ibandronique est un bisphosphonate très puissant appartenant à la classe des bisphosphonates contenant de l'azote, 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 réticulés du collagène de type I (NTX)).

Chez les femmes post-ménopausées, les doses orales quotidienne et intermittente (période de 9-10 semaines sans administration par trimestre) 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 d'acide ibandronique a réduit les taux sériques des C-télopeptides de la chaîne alpha du collagène de type I (CTX) dans les 3 à 7 jours suivant le début du traitement et a réduit les taux d'ostéocalcine dans les 3 mois.

Après l'arrêt du traitement, il se produit un retour aux valeurs pathologiques, 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 post-ménopausées, a montré un os de qualité normale sans défaut de minéralisation. Une diminution prévue de la résorption osseuse et un os de qualité normale sans défaut de minéralisation ont également été observés après 2 ans de traitement par l'acide ibandronique 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, l'existence d'antécédents de fractures, des antécédents familiaux de fractures, un remodelage osseux important et un indice de masse corporelle faible, doivent être pris en considération.

Ibandronate EG 3 mg IV 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 post-ménopausées (1386 femmes âgées de 55 à 80 ans) atteintes d'ostéoporose (T-score de la DMO lombaire < - 2,5 DS à l'inclusion) (BM 16550), l'acide ibandronique 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 lombaire, de la hanche totale, du col du fémur et du trochanter à un an (analyse principale) et à deux ans (population per-protocole) dans l'étude BM 16550.

	Données à un an de l'étude BM 16550		Données à deux ans de l'étude BM 16550	
Augmentation moyenne par rapport à la valeur initiale (%) [IC à 95%]	acide ibandronique 2,5 mg par jour (N=377)	acide ibandronique 3 mg IV tous les 3 mois (N=365)	acide ibandronique 2,5 mg par jour (N=334)	acide ibandronique 3 mg IV tous les 3 mois (N=334)
DMO 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]
DMO de la 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]
DMO du 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]
DMO du 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 l'acide ibandronique IV 3 mg tous les 3 mois a été 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 l'acide ibandronique IV 3 mg tous les 3 mois versus 84,9% des patientes sous acide ibandronique oral 2,5 mg une fois par jour ($p=0,002$). Après deux ans de traitement, la DMO lombaire a augmenté ou s'est maintenue chez 92,8 % des patientes sous IV 3 mg versus 84,7% des patientes sous acide ibandronique oral 2,5 mg ($p=0,001$).

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 IV 3 mg tous les 3 mois versus 75,1% des patientes sous acide ibandronique oral 2,5 mg une fois par jour ($p=0,02$). Après deux ans de traitement, la DMO de la hanche totale a augmenté ou s'est maintenue chez 85,6% des patientes sous IV 3 mg 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 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 IV 3 mg tous les 3 mois et sous 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 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, l'acide ibandronique 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, post-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 pré-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 3ème année de l'étude. Le risque relatif a été réduit de 61% après 2 ans de traitement ($p=0,0006$). Une différence statistiquement significative n'a pas été établie après 1 an de traitement ($p=0,056$). L'effet anti-fracture a été constant sur toute la durée de l'étude, sans indication de diminution de l'effet thérapeutique avec le temps.

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

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

	Placebo (N=974)	acide ibandronique 2,5 mg par jour (N=977)
Réduction du risque relatif de nouvelles fractures vertébrales morphométriques		62% (40,9 □ 75,1)
Incidence de nouvelles fractures vertébrales morphométriques	9,56% (7,5 □ 11,7)	4,68% (3,2 □ 6,2)
Réduction du risque relatif de la 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 3ème 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 3ème 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 très cohérente avec celle observée dans la population totale.

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

	Placebo (N=587)	acide ibandronique 2,5 mg par jour (N=575)
Réduction du risque relatif de nouvelles fractures vertébrales morphométriques		59% (34,5 □ 74,3)
Incidence de nouvelles fractures vertébrales morphométriques	12,54% (9,53 □ 15,55)	5,36% (3,31 □ 7,41)
Réduction du risque relatif de la 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 3ème 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 3ème année	-0,70% (-1,1; -0,2)	3,59% (3,1; 4,1)

Dans la population totale de l'étude MF 4411, 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 < -3,0 pour la DMO du col fémoral), où il a été observé une réduction de 69% du risque de fracture non vertébrale.

Le traitement oral quotidien avec les comprimés d'acide ibandronique 2,5 mg a conduit à des augmentations progressives de la DMO vertébrale et non vertébrale du squelette.

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)

L'acide ibandronique 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

Sans objet

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 ou 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 post-ménopausées en bonne santé) représente 50 à 60% de la clairance totale et est liée à la clairance de la créatinine. La différence entre la clairance totale apparente et la clairance rénale est censée refléter l'absorption osseuse.

La voie de sécrétion ne semble pas inclure de systèmes de transport acides ou basiques connus impliqués dans l'excrétion d'autres substances actives (voir rubrique 4.5). 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 interethnique 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.

Insuffisance rénal

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 par voie orale 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 l'acide ibandronique n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.2 et 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. Dès lors, 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.

Insuffisance hépatique (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.

Sujets âgés (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).

Population pédiatrique (voir rubrique 4.2 et rubrique 5.1)

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'acide ibandronique 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 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
Hydroxyde de sodium (E524) (pour l'ajustement du pH)
Acide acétique glacial (E260)
Acétate de sodium trihydraté
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec une solution contenant du calcium ou d'autres médicaments administrés par voie intraveineuse.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringues pré-remplies (3 ml) en verre de type I incolore, contenant 3 ml de solution injectable.

Emballages contenant 1 seringue pré-remplie et 1 aiguille, 5 seringues pré-remplies et 5 aiguilles ou 10 seringues pré-remplies et 10 aiguilles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Lorsque le produit 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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE411564

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

Date de première autorisation: 02/02/2012
Date de dernier renouvellement: 27/08/2016.

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 12/2022
Date de mise à jour du texte: 01/2023