

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ibandronate EG 150 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 162,77 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés de couleur blanche à blanc cassé, de forme oblongue, biconvexes, 14 mm de long, portant la mention « I9BE » sur une face et la mention « 150 » sur l'autre face.

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

Posologie

La posologie recommandée est de 1 comprimé pelliculé à 150 mg une fois par mois. Il est préconisé de toujours prendre le comprimé à la même date chaque mois.

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

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

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

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

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

La durée optimale du traitement par bisphosphonates pour l'ostéoporose n'a pas été établie. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement au cas par cas en fonction des

bénéfices et des risques potentiels d'Ibandronate EG 150 mg, particulièrement après 5 ans ou plus de traitement.

Populations particulières

Insuffisance rénale

En raison d'une expérience clinique limitée, l'utilisation de l'acide ibandronique n'est pas recommandée chez les patientes présentant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, caractérisée par une clairance de la créatinine supérieure ou égale à 30 ml/min.

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

Voie orale.

- les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau (180 à 240 ml), la patiente se tenant droite, en position assise ou debout. Une eau avec une forte concentration en calcium ne doit pas être utilisée. En cas de doute sur un niveau potentiellement élevé de calcium dans l'eau du robinet (eau calcaire), il est conseillé d'utiliser de l'eau en bouteille faiblement minéralisée
- les patientes ne doivent pas s'allonger pendant l'heure qui suit la prise de l'acide ibandronique
- l'eau est la seule boisson pouvant être prise avec l'acide ibandronique
- les patientes ne doivent pas mâcher ou sucer le comprimé en raison du risque potentiel d'ulcérations oropharyngées

4.3. Contre-indications

- hypersensibilité à l'acide ibandronique ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- hypocalcémie
- anomalies de l'œsophage ralentissant le transit œsophagien, telles qu'une sténose ou une achalasie
- incapacité à rester en position droite (assise ou debout) pendant au moins 60 minutes

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypocalcémie

L'hypocalcémie préexistante doit être corrigée avant de débiter le traitement par l'acide ibandronique. Les autres troubles du métabolisme osseux et minéral doivent aussi être efficacement traités. Il est important d'assurer à toutes les patientes un apport adéquat en calcium et en vitamine D.

Irritation gastro-intestinale

Les bisphosphonates administrés oralement peuvent entraîner une irritation localisée de la muqueuse gastro-intestinale supérieure. Compte-tenu de ces effets irritants possibles et d'un risque d'aggravation de la maladie, la prudence est recommandée lorsque l'acide ibandronique est administré à des patientes présentant des problèmes actifs du tractus gastro-intestinal haut (i.e. œsophage de Barrett, dysphagie, autres maladies œsophagiennes, gastrite, duodénite ou ulcères).

Des effets indésirables tels qu'une œsophagite, des ulcères œsophagiens et des érosions de l'œsophage, ont été rapportés chez des patientes recevant un traitement par bisphosphonates oraux.

Dans certains cas, ces effets indésirables ont été sévères et ont nécessité une hospitalisation; rarement, ils s'accompagnaient de saignements ou se sont compliqués par une sténose ou une perforation œsophagienne. Le risque d'effets indésirables œsophagiens sévères semble être plus grand chez les patientes qui ne respectent pas les instructions de prise du comprimé et/ou qui continuent de prendre des bisphosphonates oraux après avoir développé des symptômes suggérant une irritation œsophagienne. Les patientes doivent être particulièrement attentives aux instructions relatives à la prise des comprimés et être capables de les respecter (voir rubrique 4.2).

Les médecins doivent être vigilants quant à l'existence de signes ou symptômes indiquant une possible réaction œsophagienne. Ils doivent donner comme instruction aux patientes d'arrêter le traitement par l'acide ibandronique et de consulter si elles présentent une dysphagie, une odynophagie, une douleur rétrosternale, ou encore l'apparition ou l'aggravation de brûlures épigastriques.

Alors qu'aucune augmentation du risque n'a été observée au cours des essais cliniques contrôlés, des ulcères gastriques et duodénaux, dont certains sévères et avec complications, ont été rapportés sous bisphosphonates oraux depuis la commercialisation.

Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens et les bisphosphonates étant tous deux associés à une irritation gastro-intestinale, la prudence sera de mise en cas d'administration concomitante.

Ostéonécrose de la mâchoire

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 de l'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 atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patientes traitées au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transversales ou obliques courtes peuvent survenir dans 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 certaines patientes 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 patientes traitées 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 patientes chez lesquelles une fracture fémorale atypique est suspectée, doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour la patiente. Durant le traitement par bisphosphonates, les patientes doivent être informées que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne, doit être rapportée et toutes les patientes présentant de tels symptômes devront être examinées pour rechercher une fracture fémorale atypique.

Insuffisance rénale

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

Excipients

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, par exemple un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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

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

Interactions avec les aliments

La biodisponibilité orale de l'acide ibandronique est généralement réduite en présence d'aliments. En particulier, les produits contenant du calcium, y compris le lait, et d'autres cations polyvalents (comme l'aluminium, le magnésium, le fer) sont susceptibles d'interférer avec l'absorption de l'acide ibandronique, comme cela a été observé dans les études chez l'animal. Par conséquent, les patientes doivent être à jeun depuis au moins 6 heures lorsqu'elles prennent l'acide ibandronique et elles doivent rester à jeun pendant l'heure suivant la prise du médicament (voir rubrique 4.2).

Interactions avec d'autres médicaments

Les interactions métaboliques sont jugées improbables dans la mesure où l'acide ibandronique n'inhibe pas les principales isoenzymes hépatiques humaines du cytochrome P450 et où il ne s'est pas non plus révélé inducteur du système du cytochrome P450 hépatique chez le rat (voir rubrique 5.2). L'acide ibandronique est éliminé uniquement par excrétion rénale et il ne subit aucune biotransformation.

Les suppléments de calcium, les antiacides et certains médicaments administrés par voie orale contenant des cations polyvalents

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

Acide acétylsalicylique et AINS

L'acide acétylsalicylique, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les bisphosphonates étant associés à une irritation gastro-intestinale, la prudence sera de mise lors d'un traitement concomitant (voir rubrique 4.4).

Antihistaminiques H₂ ou inhibiteurs de la pompe à protons

Dans l'étude BM 16549, étude comparant la prise d'acide ibandronique, une fois par jour et une fois par mois, sur plus de 1 500 patientes incluses, respectivement 14% et 18% des patientes étaient sous antihistaminiques (H₂) ou inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) après un an et deux ans de traitement. Chez ces patientes, la fréquence des troubles digestifs hauts a été similaire chez les patientes traitées par acide ibandronique 150 mg, une fois par mois et chez celles recevant de l'acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour.

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'acide ibandronique ne peut être utilisé que chez les femmes post-ménopausées et ne doit pas être utilisé 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

On ne sait pas si l'acide ibandronique est excrété dans le lait maternel. Les études menées chez des rates allaitantes 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 fertilité. Lors des études menées chez le rat par voie intraveineuse, l'acide ibandronique a diminué la fertilité à des doses quotidiennes élevées (voir rubrique 5.3).

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

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

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus sévères qui ont été rapportés sont la réaction/le choc anaphylactique, les fractures atypiques du fémur, l'ostéonécrose de la mâchoire, l'irritation gastro-intestinale et l'inflammation oculaire (voir paragraphe « Descriptions 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, généralement

de courte durée, d'intensité légère à modérée et disparaissent d'habitude lors de la poursuite du traitement sans nécessiter des mesures de soutien (voir paragraphe « Syndrome pseudo-grippal »).

Liste des effets indésirables présentés dans un tableau

Le tableau 1 présente une liste complète des effets indésirables connus. La tolérance d'un traitement oral par acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour a été évaluée chez 1 251 patientes incluses dans 4 études cliniques contrôlées versus placebo, dont la grande majorité provenait de l'étude pivot évaluant l'efficacité anti-fracturaire sur trois ans (MF 4411).

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

Les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes 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 ménopausées traitées par acide ibandronique 150 mg une fois par mois ou par acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour dans les études de phase III BM 16549 et MF 4411 et depuis la commercialisation.

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Affections du système immunitaire		Aggravation de l'asthme	Réactions d'hypersensibilité	Réaction/choc anaphylactique* †
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypocalcémie †		
Affections du système nerveux	Céphalées	Sensation vertigineuse		
Affections oculaires			Inflammation oculaire*†	
Affections gastro-intestinales*	Œsophagite, gastrite, reflux gastro-œsophagien, dyspepsie, diarrhées, douleurs abdominales, nausées	Œsophagite incluant ulcérations ou sténoses de l'œsophage et dysphagie, vomissements, flatulence	Duodénite	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée		Angio-œdème, œdème de la face, urticaire	Syndrome de Stevens Johnson†, érythème polymorphe†, dermatite bulleuse†
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies, myalgies, douleurs musculo-squelettiques, crampe	Douleurs dorsales	Fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes	Ostéonécrose de la mâchoire*†, ostéonécrose du conduit auditif

	musculaire, raideur musculaire		et diaphysaires †	externe (effet indésirable propre à la classe des bisphosphonates)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Syndrome pseudo-grippal*	Fatigue		

* Se reporter aux informations complémentaires ci-dessous

† Identifié depuis la commercialisation

Description des effets indésirables sélectionnés

Affections gastro-intestinales

L'étude conduite avec l'acide ibandronique 150 mg, une fois par mois incluait des patientes ayant des antécédents digestifs, notamment d'ulcère gastroduodéal sans hémorragie ou hospitalisation récentes, ainsi que des patientes ayant une dyspepsie ou un reflux contrôlés par un traitement. Chez ces patientes, il n'y a pas eu de différence d'incidence des effets indésirables digestifs hauts entre les deux schémas posologiques, 150 mg une fois par mois et 2,5 mg une fois par jour.

Syndrome pseudo-grippal

Le syndrome pseudo-grippal inclut des événements rapportés comme des réactions de phase aiguë ou des symptômes tels que myalgies, arthralgies, fièvre, frissons, fatigue, nausées, perte d'appétit ou douleurs osseuses.

Ostéonécrose de la mâchoire

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés, principalement chez des patients atteints 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 symptômes d'inflammation oculaire, tels qu'uvéite, épisclérite et sclérite ont été rapportés avec l'acide ibandronique. Dans certains cas, ces événements ne se sont résolus qu'à l'arrêt du traitement.

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:

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
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87

E-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9. Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Médicaments utilisés 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 5 000 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 Ntéloptides réticulés du collagène de type I (NTX)).

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

Efficacité clinique

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

L'acide ibandronique 150 mg une fois par mois

Densité minérale osseuse (DMO)

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

Tableau 2: Augmentation moyenne par rapport à la valeur initiale de la DMO 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 16549.

	Données à 1 an (étude BM 16549)		Données à 2 ans (étude BM 16549)	
Augmentation moyenne de la DMO par rapport à la valeur initiale (%) [IC à 95%]	acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour (N=318)	acide ibandronique 150 mg une fois par mois (N=320)	acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour (N=294)	acide ibandronique 150 mg une fois par mois (N=291)
Lombaire [L2-L4]	3,9 [3,4; 4,3]	4,9 [4,4; 5,3]	5,0 [4,4; 5,5]	6,6 [6,0; 7,1]
Hanche totale	2,0 [1,7; 2,3]	3,1 [2,8; 3,4]	2,5 [2,1; 2,9]	4,2 [3,8; 4,5]
Col du fémur	1,7 [1,3; 2,1]	2,2 [1,9; 2,6]	1,9 [1,4; 2,4]	3,1 [2,7; 3,6]
Trochanter	3,2 [2,8; 3,7]	4,6 [4,2; 5,1]	4,0 [3,5; 4,5]	6,2 [5,7; 6,7]

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

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

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

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

Marqueurs biochimiques du remodelage osseux

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

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

Compte tenu des résultats de l'étude BM 16549, l'acide ibandronique administré une fois par mois peut être considéré comme étant au moins aussi efficace que l'acide ibandronique 2,5 mg administré 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 incluait des femmes âgées de 55 à 80 ans, ménopausées depuis au moins 5 ans, qui avaient une DMO au rachis lombaire de 2 à 5 écarts-types au-dessous de la valeur moyenne d'une population non ménopausée (T-score) au niveau d'au moins une vertèbre [L1-L4] et qui avaient un antécédent d'une à quatre fractures vertébrales. Toutes les patientes ont reçu 500 mg de calcium et 400 UI de vitamine D par jour. L'efficacité a été évaluée chez 2 928 patientes. L'acide ibandronique, à la posologie de 2,5 mg par jour, a permis d'obtenir une réduction statistiquement significative et cliniquement pertinente de l'incidence de nouvelles fractures vertébrales. A cette posologie, la survenue de nouvelles fractures vertébrales radiologiques a été réduite de 62% ($p=0,0001$) à la fin de la 3^e année de l'étude. Le risque relatif a été réduit de 61% après 2 ans de traitement ($p=0,0006$). Aucune différence statistiquement significative n'a été établie après 1 an de traitement ($p=0,056$). L'effet anti-fracture a été constant sur toute la durée de l'étude, sans indication de diminution de l'effet thérapeutique avec le temps.

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

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

	Placebo (N=974)	Acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour (N=977)
--	--------------------	--

Réduction du risque relatif de nouvelles fractures vertébrales morphométriques		62% [40,9; 75,1]
Incidence des nouvelles fractures vertébrales morphométriques	9,56% [7,5; 11,7]	4,68% [3,2; 6,2]
Réduction du risque relatif de fractures vertébrales cliniques		49% [14,03; 69,49]
Incidence des fractures vertébrales cliniques	5,33% [3,73; 6,92]	2,75% [1,61; 3,89]
DMO lombaire – évolution moyenne entre le début de l'étude et la 3 ^e année	1,26% [0,8; 1,7]	6,54% [6,1; 7,0]
DMO hanche totale – évolution moyenne entre le début de l'étude et la 3 ^e année	-0,69% [-1,0; -0,4]	3,36% [3,0; 3,7]

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

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

	Placebo (N=587)	acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour (N=575)
Réduction du risque relatif de nouvelles fractures vertébrales morphométriques		59% [34,5; 74,3]
Incidence des nouvelles fractures vertébrales morphométriques	12,54% [9,53; 15,55]	5,36% [3,31; 7,41]
Réduction du risque relatif de fractures vertébrales cliniques		50% [9,49; 71,91]
Incidence des fractures vertébrales cliniques	6,97% [4,67; 9,27]	3,57% [1,89; 5,24]
DMO lombaire – évolution moyenne entre le début de l'étude et la 3 ^e année	1,13% [0,6; 1,7]	7,01% [6,5; 7,6]
DMO hanche totale – évolution moyenne entre le début de l'étude et la 3 ^e 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 au col fémoral), où il a été observé une réduction de 69% du risque de fracture non vertébrale.

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

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

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

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

Après l'arrêt du traitement, il se produit un retour aux valeurs élevées, observées avant traitement, liées à la résorption osseuse importante qui accompagne l'ostéoporose post-ménopausique. L'analyse histologique des biopsies osseuses réalisées après deux et trois ans de traitement chez des femmes ménopausées a montré un os de qualité normale sans défaut de minéralisation.

Population pédiatrique (voir rubriques 4.2 et 5.2)

L'acide ibandronique n'a pas été étudié en pédiatrie, aucune donnée de sûreté ou d'efficacité ne sont disponibles pour les patients pédiatriques.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption

L'absorption de l'acide ibandronique au niveau de la partie haute du tube digestif est rapide après administration orale et les concentrations plasmatiques augmentent de façon proportionnelle à la dose jusqu'à une prise orale de 50 mg; au-delà de cette dose, les concentrations augmentent de façon plus importante. Les concentrations plasmatiques maximales observées ont été atteintes en 0,5 à 2 heures (médiane 1 heure) chez le sujet à jeun et la biodisponibilité absolue a été d'environ 0,6%. L'absorption est diminuée lorsque le produit est pris avec des aliments ou des boissons (autres que l'eau). La biodisponibilité est réduite d'environ 90% quand l'acide ibandronique est administré avec un petit déjeuner standard, par comparaison à la biodisponibilité observée chez les sujets à jeun. La biodisponibilité n'est pas significativement réduite si l'acide ibandronique est pris 60 minutes avant la première absorption d'aliments de la journée. La biodisponibilité et les gains en termes de DMO sont réduits lorsque des aliments ou des boissons sont pris moins de 60 minutes après l'absorption orale de l'acide ibandronique.

Distribution

Après l'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 la dose atteignant l'os est estimée à 40-50% de la dose circulante. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 85%-87% (déterminée *in vitro* aux concentrations thérapeutiques), il existe donc un faible potentiel d'interactions médicamenteuses par déplacement.

Biotransformation

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

Élimination

La fraction absorbée de l'acide ibandronique est éliminée de la circulation par absorption osseuse (estimée à 40-50% chez les femmes ménopausées), le reste étant éliminé sous forme inchangée par le rein. La fraction non absorbée de l'acide ibandronique est éliminée sous forme inchangée dans les fèces.

L'intervalle des demi-vies apparentes observées est large mais la demi-vie terminale apparente est généralement comprise entre 10 et 72 heures. Les valeurs calculées dépendant largement de la durée de l'étude, de la dose administrée et de la sensibilité de la méthode de dosage, la demi-vie terminale réelle est vraisemblablement beaucoup plus longue, comme pour les autres bisphosphonates. Les concentrations plasmatiques précoces baissent rapidement pour atteindre 10% des concentrations maximales en l'espace, respectivement, de 3 et 8 heures après administration intraveineuse et orale.

La clairance totale de l'acide ibandronique est faible, avec des valeurs moyennes comprises entre 84 et 160 ml/min. La clairance rénale (environ 60 ml/min chez des femmes ménopausées en bonne santé)

représente 50 à 60% de la clairance totale et est liée à la clairance de la créatinine. La différence entre la clairance totale apparente et la clairance rénale est censée refléter l'absorption osseuse.

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

Pharmacocinétique dans des situations cliniques particulières

Sexe

La biodisponibilité et la pharmacocinétique de l'acide ibandronique sont similaires chez l'homme et chez la femme.

Race

Aucune différence inter-ethnique cliniquement pertinente n'a été mise en évidence entre les asiatiques et les caucasiens en ce qui concerne la pharmacocinétique de l'acide ibandronique. Peu de données sont disponibles sur les patientes d'origine africaine.

Insuffisance rénale

La clairance rénale de l'acide ibandronique chez des patientes présentant divers degrés d'insuffisance rénale est corrélée de façon linéaire à la clairance de la créatinine. Comme observé lors de l'étude BM 16549 au cours de laquelle la majorité des patientes était atteinte d'insuffisance rénale légère à modérée, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine supérieure ou égale à 30 ml/min). Chez des insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) ayant reçu quotidiennement 10 mg d'acide ibandronique per os pendant 21 jours, les concentrations plasmatiques ont été 2 à 3 fois plus élevées que chez des sujets à fonction rénale normale et la clairance totale de l'acide ibandronique a été de 44 ml/min. Après administration intraveineuse de 0,5 mg, les valeurs de la clairance totale, de la clairance rénale et de la clairance non rénale ont été respectivement réduites de 67%, 77% et 50% chez les insuffisants rénaux sévères, mais cette augmentation de l'exposition ne s'est pas accompagnée d'une réduction de la tolérance. En raison d'une expérience clinique limitée, l'administration de 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 n'a pas été évaluée chez des patientes présentant une insuffisance rénale à un stade terminal traitée par d'autres moyens que l'hémodialyse. La pharmacocinétique de l'acide ibandronique chez ces patientes étant inconnue, celui-ci ne doit pas être utilisé.

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, il s'agit du seul facteur à prendre en considération (voir le paragraphe sur l'insuffisance rénale).

Population pédiatrique (voir rubriques 4.2 et 5.1)

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

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Potentiel mutagène et carcinogène:

Aucune indication d'un potentiel carcinogène n'a été observée. Les tests de génotoxicité n'ont mis en évidence aucun effet génotoxique pour l'acide ibandronique.

Toxicité de la reproduction:

Il n'a été mis en évidence ni effet toxique fœtal direct ni effet tératogène de l'acide ibandronique chez le rat et le lapin traités par voie orale. Chez le rat, il n'existait pas d'effets indésirables sur le développement de la génération F1 à un niveau d'exposition correspondant à au moins 35 fois l'exposition chez l'homme. Lors des études de reproduction menées chez le rat par voie orale, les effets sur la fécondité ont consisté en une augmentation des pertes préimplantatoires à des doses de 1 mg/kg/jour et plus. Lors des études de reproduction menées chez le rat par voie intraveineuse, l'acide ibandronique a conduit à une diminution du nombre de spermatozoïdes à des doses de 0,3 et 1 mg/kg/jour et une diminution de la fécondité chez les mâles à 1 mg/kg/jour et chez les femelles à 1,2 mg/kg/jour. Les effets indésirables de l'acide ibandronique dans les études de reproduction chez le rat ont été ceux observés avec la classe des bisphosphonates. Ils incluent une réduction du nombre des sites d'implantation, une interférence avec la mise bas (dystocie) et une augmentation des anomalies viscérales (syndrome de la jonction pyélo-urétérale).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Crospovidone (E1202)
Cellulose microcristalline (E460)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Fumarate de stéaryle sodique

Pelliculage

Alcool polyvinylique
Macrogol/PEG 3350
Talc (E553b)
Dioxyde de titane (E171)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans (plaquettes en OPA/Al/PVC/Al)
3 ans (plaquettes en PVC/PVDC/Al)

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

Plaquettes en OPA/Al/PVC/Al emballées dans une boîte en carton contenant 1, 3, 6, 9 ou 12 comprimés.

Plaquettes en PVC/PVDC/Al emballées dans une boîte en carton contenant 1, 3, 6, 9 ou 12 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. La libération de produits pharmaceutiques dans l'environnement doit être minimisée.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

OPA/Al/PVC/Al: BE392147
PVC/PVDC/Al: BE392131

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

Date de première autorisation: 16/05/2011.
Date de dernier renouvellement: 14/01/2015.

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

Date d'approbation du texte: 11/2022.
Date de mise à jour du texte: 08/2022.