ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ibandronic Acid Accord 2 mg solution à diluer pour perfusion
Ibandronic Acid Accord 6 mg solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de 2 ml de solution à diluer pour perfusion contient 2 mg d'acide ibandronique (sous forme sodique monohydratée).
Un flacon de 6 ml de solution à diluer pour perfusion contient 6 mg d'acide ibandronique (sous forme sodique monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile).
Solution transparente, incolore

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Il faut donner aux patients traités par l'acide ibandronique la notice et la carte aide-mémoire relatives à ce médicament.

L'acide ibandronique est indiqué chez l'adulte pour :

- La prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, complications osseuses nécessitant une radiothérapie ou une chirurgie) chez les patientes atteintes de cancer du sein et de métastases osseuses

- le traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs avec ou sans métastases

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par l'acide ibandronique doit être initié seulement par des médecins ayant l'expérience de la prise en charge des cancers.

Posologie
Prévention des complications osseuses chez les patientes atteintes de cancer du sein et de métastases osseuses

La dose recommandée pour la prévention des complications osseuses chez les patientes atteintes 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.

Une durée de perfusion plus courte (c'est-à-dire 15 minutes) doit être pratiquée uniquement chez les patients présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère. Il n'y a pas de donnée disponible décrivant l'utilisation d'une durée de perfusion plus courte chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min. Les prescripteurs doivent se référer au paragraphe *Insuffisants rénaux* (voir section 4.2) pour connaître les recommandations sur la posologie et l'administration d'acide ibandronique chez ces patients.

Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs

Avant le traitement par l'acide ibandronique, le patient doit être correctement hydraté au besoin avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). La sévérité de l'hypercalcémie et le type de tumeur doivent être pris en compte. En général, les patients présentant des métastases osseuses ostéolytiques nécessitent des doses inférieures à celles des patients présentant une hypercalcémie d'origine humorale. Chez la plupart des patients ayant une hypercalcémie sévère (calcémie corrigée en fonction de l'albumine* ≥ 3 mmol/l ou ≥ 12 mg/dl), la posologie est de 4 mg en dose unique. Chez les patients ayant une hypercalcémie modérée (calcémie corrigée en fonction de l'albumine < 3 mmol/l ou < 12 mg/dl), la posologie efficace est de 2 mg. La posologie la plus élevée utilisée au cours des essais cliniques était de 6 mg, mais cette posologie n'apporte pas de bénéfice supplémentaire en termes d'efficacité.

*Remarque : La calcémie corrigée en fonction de l'albumine est calculée comme suit :

Calcémie corrigée en fonction de l'albumine (mmol/l) = calcémie (mmol/l) - [0,02 x albumine (g/l)] + 0,8

Ou

Calcémie corrigée en fonction de l'albumine (mg/dl) = calcémie (mg/dl) + 0,8 x [4 - albumine (g/dl)]

Pour convertir la calcémie corrigée en fonction de l'albumine de mmol/l en mg/dl, multiplier par 4.

Dans la plupart des cas, une calcémie élevée peut être ramenée à la normale en l'espace de 7 jours. Le délai médian de rechute (retour de la calcémie corrigée en fonction de l'albumine à une valeur supérieure à 3 mmol/l) était de 18 à 19 jours aux doses de 2 et 4 mg. Le délai médian de rechute était de 26 jours pour une dose de 6 mg.

Un nombre limité de patients (50 patients) a reçu une seconde perfusion pour hypercalcémie. En cas d'hypercalcémie récidivante ou d'efficacité insuffisante, il est possible de renouveler le traitement.

Ibandronic Acid Accord solution à diluer pour perfusion doit être administré en perfusion intraveineuse sur 2 heures.

Populations particulières

Insuffisants hépatiques

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

Insuffisants rénaux

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (50 ≤ CLcr < 80 ml/min). Chez les patientes présentant une insuffisance rénale modérée (30 ≤ CLcr < 50 ml/min) ou sévère (CLcr < 30 ml /min), et atteintes d'un cancer du sein et de métastases osseuses, traitées 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	Volume de perfusion[1] et Durée de perfusion[2]
≥ 50 CLcr < 80	6 mg (6 ml de solution à diluer pour perfusion)	100 ml sur 15 minutes
≥ 30 CLcr < 50	4 mg (4 ml de solution à diluer pour perfusion)	500 ml sur 1 heure
< 30	2 mg (2 ml de solution à diluer pour perfusion)	500 ml sur 1 heure

[1] Solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou solution de glucose à 5 %

[2] Administration toutes les 3-4 semaines

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.

Personnes âgées (>65 ans)
Aucune modification de la posologie n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
La tolérance et l'efficacité de l'acide ibandronique 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.

La solution d'acide ibandronique à diluer pour perfusion doit être administrée en perfusion intraveineuse.

Il faut veiller à ne pas administrer la solution d'acide ibandronique à diluer pour perfusion par voie intra-artérielle ou périveineuse car cela est susceptible de causer des lésions tissulaires.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypocalcémie

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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 débuter le traitement des métastases osseuses par l'acide ibandronique.

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 l'acide ibandronique 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 (ONM) a été rapportée dans de très rares cas, après la commercialisation du médicament, chez des patients recevant de l'acide ibandronique pour des indications oncologiques (voir rubrique 4.8).

Le début d'un traitement ou d'un nouveau cycle de traitement doit être reporté à plus tard chez les patients présentant des lésions ouvertes, non cicatrisées, des tissus mous de la bouche.

Un examen dentaire ainsi que des soins dentaires préventifs et une évaluation individuelle du rapport bénéfices/risques sont recommandés avant l'instauration d'un traitement par l'acide ibandronique chez les patients présentant des facteurs de risque associés.

Les facteurs de risque suivants doivent être envisagés 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 très puissants), voie d'administration (risque plus élevé pour l'administration parentérale) et dose cumulée du traitement contre la résorption osseuse.
- Cancer, affections comorbides (par exemple : anémie, coagulopathies, infection), tabagisme
- Traitements concomitants : corticoïdes, chimiothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse, radiothérapie de la tête et du cou
- Mauvaise hygiène buccale, atteinte parodontale, prothèses dentaires mal ajustées, antécédents de maladie dentaire, interventions dentaires invasives, telles que les extractions dentaires.

Tous les patients doivent être encouragés à maintenir une bonne hygiène buccale, à se soumettre à des examens dentaires réguliers et à signaler immédiatement tout symptôme buccal tel que mobilité, douleur ou gonflement dentaire, retard de guérison de plaies ou écoulement buccal, pendant leur traitement par l'acide ibandronique. Pendant le traitement, les interventions dentaires invasives de pourront être effectuées qu'après mûre réflexion et devront être évitées immédiatement avant ou après l'administration d'acide ibandronique.

Le plan de prise en charge des patients qui développent une ONM doit être établi en collaboration étroite entre le médecin traitant et un dentiste ou un chirurgien stomatologue spécialisé dans le traitement de l'ONM. On devra envisager d'interrompre momentanément le traitement par acide ibandronique jusqu'à la guérison de l'ONM, et les facteurs de risque devront être atténués dans la mesure du possible.

Ostéonécrose du canal auditif externe

Une ostéonécrose du canal auditif externe a été rapportée avec les bisphosphonates, principalement en cas de traitement au long cours. Les facteurs de risque potentiels d'une ostéonécrose du canal auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou des facteurs de risque localisés tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité d'une ostéonécrose du canal auditif externe doit être envisagée chez les patients recevant des bisphosphonates qui présentent des symptômes au niveau des oreilles tels que des otites chroniques.

Fractures atypiques du fémur

Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patients traités au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur du dessous du petit trochanter jusqu'au-dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certains patients présentent une douleur dans la cuisse ou l'aine, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire. Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée.

L'arrêt du traitement par bisphosphonates chez les patients chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée, doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour le patient.

Durant le traitement par bisphosphonates, les patients doivent être informés que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aine doit être rapportée et tous les patients présentant de tels symptômes devront être examinés pour rechercher une fracture fémorale atypique (voir section 4.8).

Fractures atypiques d'autres os longs
Des fractures atypiques d'autres os longs, tels que le cubitus et le tibia, ont également été rapportées chez des patients recevant un traitement à long terme. Comme pour les fractures fémorales atypiques, ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou nul et certains patients ressentent une douleur prodromique avant de présenter une fracture complète. En cas de fracture du cubitus, cela peut être associé à une charge de stress répétitive associée à l'utilisation à long terme d'aides à la marche (voir rubrique 4.8).

Insuffisants rénaux

Les études cliniques n'ont pas mis en évidence de détérioration de la fonction rénale lors d'un traitement au long cours par l'acide ibandronique. 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 l'acide ibandronique (voir rubrique 4.2).

Insuffisants hépatiques

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).

Insuffisants cardiaques

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

Patients ayant une hypersensibilité connue à d'autres bisphosphonates

La prudence est recommandée chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux autres bisphosphonates.

Excipients à effet notoire
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c'est-à-dire 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 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.

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.

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, 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 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 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

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 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 patientes atteintes 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 l'acide ibandronique 2 mg ou 4 mg ; prévention des complications osseuses chez les patientes atteintes de cancer du sein et de métastases osseuses : 152 patientes traitées par acide ibandronique 6 mg), et de l'expérience depuis la commercialisation.

Les effets indésirables sont 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 (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à <1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à <1/100), rare (≥ 1/10, 000 à <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 lors d'une administration intraveineuse d'acide ibandronique

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 péribuccale, parosmie			
Affections oculaires	Cataracte		Inflammation oculaire †**		

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Surdité			
Affections cardiaques	Bloc de branche	Ischémie myocardique, troubles cardiovasculaires, palpitations			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Pharyngite	Œdème pulmonaire, stridor			
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, vomissements dyspepsie, douleur gastro-intestinale, affection dentaire	Gastro-entérite, dysphagie, gastrite, ulcération buccale, chéilite			
Affections hépatobiliaires		Lithiase biliaire			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Trouble cutané, ecchymoses	Rash, alopécie		Syndrome de Stevens-Johnson†, érythème polymorphe†, dermatite bulleuse†	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthrose, myalgie, arthralgie, atteinte articulaire		Fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires †	Ostéonécrose de la mâchoire †** Ostéonécrose du canal auditif externe (effet indésirable de la classe des bisphosphonates)†	Fractures atypiques des os longs autres que le fémur
Affections du rein et des voies urinaires		Rétention urinaire, kyste rénal			
Affections des organes de reproduction et du sein		Douleur pelvienne			

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
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			

** Se reporter aux informations complémentaires ci-dessous
† Identifiés depuis la commercialisation

Description des effets indésirables sélectionnés

Hypocalcémie
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.

Syndrome pseudo-grippal
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.

Ostéonécrose de la mâchoire
Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés, principalement chez des patients atteints de cancer traités par des médicaments qui inhibent la résorption osseuse, tels que l'acide ibandronique (voir rubrique 4.4). Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés avec l'acide ibandronique depuis sa commercialisation.

Fractures fémorales subtrochantériennes et diaphysaires atypiques
Bien que la physiopathologie soit incertaine, les données d'études épidémiologiques suggèrent un risque accru de fractures fémorales subtrochantériennes et diaphysaires atypiques avec un traitement à long terme par bisphosphonates pour l'ostéoporose post-ménopausique, en particulier au-delà de trois à cinq ans d'utilisation. Le risque absolu de fractures subtrochantériennes et diaphysaires atypiques des os longs (effet indésirable de la classe bisphosphonate) reste très faible.

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

A ce jour aucun cas d'intoxication aiguë par la solution d'acide ibandronique à diluer pour perfusion n'a été rapporté. Etant donné que des études précliniques utilisant des doses élevées ont révélé les reins et le foie comme organes-cibles de la toxicité, la surveillance des fonctions rénale et hépatique s'impose. Toute hypocalcémie avec symptômes cliniques est à corriger par l'administration intraveineuse de gluconate de calcium.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour le traitement des maladies osseuses, bisphosphonate, Code ATC : M05BA06

Mécanisme d'action
L'acide ibandronique appartient au groupe des composés bisphosphonates agissant spécifiquement sur l'os. Leur action sélective sur le tissu osseux découle de la grande affinité des bisphosphonates pour les constituants minéraux osseux. Les bisphosphonates agissent par inhibition de l'activité des ostéoclastes, bien que le mécanisme exact de leur action ne soit pas encore éclairci.

In vivo, l'acide ibandronique prévient la perte osseuse induite expérimentalement par l'inhibition des fonctions gonadiques, les rétinoïdes, les tumeurs ou les extraits tumoraux. L'inhibition de la résorption endogène de l'os a également été documentée par des études cinétiques au ^{45}Ca et par le relargage de tétracycline radioactive préalablement incorporée dans le squelette.

Des doses d'acide ibandronique considérablement plus élevées que les doses pharmacologiquement actives n'ont eu aucun effet sur la minéralisation osseuse.

La résorption osseuse due aux pathologies malignes se caractérise par une ostéolyse osseuse excessive qui n'est pas compensée par une ostéoformation appropriée. L'acide ibandronique inhibe sélectivement l'activité ostéoclastique, réduisant ainsi la résorption osseuse et donc les complications squelettiques de la pathologie maligne.

Études cliniques dans l'hypercalcémie induite par des tumeurs
Les études cliniques dans l'hypercalcémie d'étiologie maligne ont démontré que l'action inhibitrice de l'acide ibandronique sur l'ostéolyse d'origine tumorale et spécifiquement sur l'hypercalcémie d'origine tumorale, est caractérisée par une baisse de la calcémie et de l'excrétion urinaire de calcium.

Dans l'intervalle thérapeutique recommandé, les taux de réponse suivants et intervalles de confiance ci-dessous ont été démontrés lors d'essais cliniques chez les patients ayant une calcémie de base corrigée en fonction de l'albumine ≥ ,0 mmol/l et une hydratation correcte.

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

Chez ces patients et à ces posologies, le délai médian pour normaliser la calcémie était de 4 à 7 jours. Le délai médian de rechute (retour de la calcémie corrigée en fonction de l'albumine au-dessus de 3,0 mmol/l) était de 18 à 26 jours.

Études cliniques dans la prévention des complications osseuses chez les patientes atteintes de cancer du sein et de métastases osseuses
Les études cliniques conduites chez des patientes atteintes de cancer du sein et de métastases osseuses ont montré une inhibition dose dépendante de l'ostéolyse, basée sur les marqueurs de la résorption osseuse, ainsi qu'un effet dose dépendant sur les événements osseux.

La prévention des complications osseuses chez les patientes atteintes de cancer du sein et de métastases osseuses par l'acide ibandronique 6 mg par voie intraveineuse a été évaluée dans un essai de phase III, randomisé, contrôlé versus placebo, d'une durée de 96 semaines. Les patientes atteintes de cancer du sein et de métastases osseuses confirmées radiologiquement ont été randomisées pour recevoir soit un placebo (158 patientes) soit l'acide ibandronique 6 mg (154 patientes). Les résultats de cet essai sont résumés ci-dessous.

Critère principal d'efficacité
Le principal critère de jugement de l'essai a été le taux de morbidité osseuse par période (SMPR). Ce critère composite a inclus les événements osseux (SRE) suivants :

- Radiothérapie osseuse pour le traitement des fractures/menaces de fracture
- Chirurgie osseuse pour traitement de fractures
- Fractures vertébrales
- Fractures non vertébrales

L'analyse du SMPR a été ajustée en fonction du temps et a pris en compte le fait qu'un ou plusieurs événements survenant pendant une période unique de 12 semaines pouvaient être potentiellement reliés. Pour l'analyse, les événements multiples ont donc été comptabilisés une seule fois. Les données de cette étude ont mis en évidence un avantage significatif de l'acide ibandronique 6 mg par voie intraveineuse par rapport au placebo en termes de réduction des SRE, mesurée d'après le SMPR ajusté en fonction du temps (p = 0,004). Par rapport au groupe placebo, le nombre de SRE a également significativement diminué et le risque de SRE a été réduit de 40 % (risque relatif : 0,6, p = 0,003) dans le groupe sous acide ibandronique 6 mg. Le Tableau 2 résume les résultats concernant l'efficacité.

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

	Ensemble des événements osseux (SRE)		
	Placebo n = 58	Acide ibandronique 6 mg n = 154	Valeur de p
SMPR (par patiente-année)	1,48	1,19	p = 0,004
Nombre d'événements (par patiente)	3,64	2,65	p = 0,025
Risque relatif de SRE	-	0,60	p = 0,003

Critères secondaires d'efficacité
Par comparaison au placebo, l'acide ibandronique 6 mg par voie intraveineuse a entraîné une amélioration statistiquement significative du score de douleur osseuse. Pendant toute la durée de l'étude, le score de la douleur est resté constamment inférieur à la valeur initiale, il s'est accompagné d'une diminution significative de la consommation d'antalgiques. La détérioration de la qualité de vie

a été significativement inférieure chez les patientes traitées par l'acide ibandronique comparé aux patientes sous placebo. Le Tableau 3 résume les résultats concernant les critères secondaires d'efficacité.

Tableau 3 Résultats concernant les critères secondaires d'efficacité (patientes atteintes de cancer du sein avec métastase osseuse)

	Placebo n = 158	Acide ibandronique 6 mg n = 154	Valeur de p
Douleur osseuse *	0,21	-0,28	P < 0,001
Consommation d'antalgiques *	0,90	0,51	p = 0,083
Qualité de vie*	-45,4	-10,3	p = 0,004

* Modification moyenne entre la valeur initiale et la dernière évaluation.

Chez les patientes traitées par l'acide ibandronique, les marqueurs urinaires de la résorption osseuse (pyridinoline et désoxypyridinoline) ont nettement diminué, de façon statistiquement significative par rapport au placebo.

La tolérance de l'acide ibandronique administré par perfusion de 15 minutes a été comparée à celle rapportée avec une perfusion de 1 heure, au cours d'une étude incluant 130 patientes atteintes de cancer du sein métastatique. Aucune différence n'a été observée sur les paramètres de la fonction rénale. Le profil général des effets indésirables de l'acide ibandronique après une perfusion de 15 minutes était comparable au profil connu d'une perfusion administrée sur une période plus longue et aucun nouveau signal de tolérance lié à la durée de perfusion de 15 min n'a été identifié.

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.

Population pédiatrique (voir rubrique 4.2 et 5.2)
La tolérance et l'efficacité de l'acide ibandronique 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

Après une perfusion de 2 heures de 2, 4 et 6 mg la pharmacocinétique de l'acide ibandronique est linéaire

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 avec d'autres médicaments par déplacement sont peu probables.

Biotransformation

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

Élimination

La fourchette des demi-vies apparentes observées est large et dépend de la dose et de la sensibilité de la méthode de dosage, mais la demi-vie terminale apparente est généralement comprise entre 10 et 60 heures. Toutefois, 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. Il n'a pas été observé d'accumulation systémique lorsque l'acide ibandronique a

été administré par voie intraveineuse une fois toutes les 4 semaines pendant 48 semaines aux patients ayant des métastases osseuses.

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 elle 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 chez les populations 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. Très peu de données sont disponibles sur les patients d'origine africaine.

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). 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_{0-24h} 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.
Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ($50 \leq$ CLcr < 80 ml/min). Chez les patientes présentant une insuffisance rénale modérée ($30 \leq$ CLcr < 50 ml/min) ou sévère (CLcr < 30 ml /min), et atteintes de cancer du sein et de métastases osseuses, traitées pour la prévention des complications osseuses, les recommandations de posologie doivent être suivies (voir rubrique 4.2).

Insuffisants hépatiques (voir rubrique 4.2)
On ne dispose pas de données pharmacocinétiques concernant l'acide ibandronique chez l'insuffisant hépatique. Le foie ne joue aucun rôle significatif dans la clairance de l'acide ibandronique, qui n'est pas métabolisé mais éliminé de la circulation par excrétion rénale et absorption osseuse. Par conséquent, aucune modification de la posologie n'est nécessaire chez l'insuffisant hépatique. De plus, comme la liaison de l'acide ibandronique aux protéines plasmatiques est approximativement de 87 % aux doses thérapeutiques, l'hypoprotéinémie chez les insuffisants hépatiques sévères est peu susceptible de conduire à des augmentations de la fraction libre plasmatique cliniquement significatives.

Personnes âgées (voir rubrique 4.2)
Dans une analyse multifactorielle, l'âge n'est apparu comme un facteur indépendant pour aucun des paramètres pharmacocinétiques étudiés. Comme la fonction rénale diminue avec l'âge, il s'agit du seul facteur à prendre en considération (voir le paragraphe sur l'insuffisance rénale).

Population pédiatrique (voir rubriques 4.2 et 5.1)

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme et ont peu de signification clinique. Comme avec les autres bisphosphonates, le rein a été identifié comme le principal organe cible de la toxicité systémique.

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 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.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Acétate de sodium trihydraté
Acide acétique glacial
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Pour éviter des incompatibilités potentielles, la solution d'acide ibandronique à diluer pour perfusion ne sera diluée que dans une solution isotonique de chlorure de sodium ou une solution de glucose à 5 %.

La solution d'acide ibandronique à diluer pour perfusion ne doit pas être mélangée avec des solutions contenant du calcium.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après dilution :
La stabilité physico-chimique après dilution dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose à 5 % a été démontrée pendant 36 heures à 25 °C et entre 2 °C et 8 °C.

D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et les conditions de conservation après dilution et avant

utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre (type I) de 6 ml avec bouchon en caoutchouc d'éthylène-tétrafluoroéthylène et capsule en aluminium avec opercule lavande. Il est disponible en boîtes contenant 1 flacon de 2 ml de solution à diluer.
Flacon en verre (type I) de 6 ml avec bouchon en caoutchouc d'éthylène-tétrafluoroéthylène et capsule en aluminium avec opercule rose. Il est disponible en boîtes contenant 1, 5 ou 10 flacon(s) de 6 ml de solution à diluer.

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.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/798/001
EU/1/12/798/002
EU/1/12/798/003
EU/1/12/798/004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION

Date de première autorisation : 19-novembre-2012
Date du dernier renouvellement : 18 septembre 2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ibandronic Acid Accord 3mg solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une seringue pré-remplie contient 3 mg d'acide ibandronique (sous forme sodique monohydratée) dans 3 ml de solution.
Chaque ml de solution contient 1 mg d'acide ibandronique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).
Solution claire, limpide.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme à risque augmenté de fracture (voir rubrique 5.1).
Une réduction du risque de fractures vertébrales a été démontrée, l'efficacité sur les fractures du col du fémur n'a pas été établie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Il faut donner aux patients traités par l'acide ibandronique la notice et la carte aide-mémoire relatives à ce médicament.

Posologie

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

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

En cas d'oubli, l'injection doit être pratiquée dès que possible. Les injections suivantes devront ensuite être planifiées tous les 3 mois à compter de la date de la dernière injection.

La durée optimale du traitement par bisphosphonates pour l'ostéoporose n'a pas été établie. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement au cas par cas en fonction des bénéfices et des risques potentiels de l'acide ibandronique, particulièrement après 5 ans ou plus de traitement.

Populations particulières
Insuffisants rénaux
En raison de données limitées chez ces patientes lors des études cliniques, l'utilisation de l'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 rubrique 4.4 et rubrique 5.2).

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, caractérisée par une créatinine sérique inférieure ou égale à 200 µmol/l (2,3 mg/dl) ou par une clairance de la créatinine (mesurée ou estimée) supérieure ou égale à 30 ml/min.

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

Personnes âgées (>65 ans)
Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
Il n'y a pas d'utilisation spécifique de l'acide ibandronique chez l'enfant 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
Administration par voie intraveineuse en 15 à 30 secondes, tous les trois mois.

Respecter strictement l'administration par voie intraveineuse (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active 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 l'acide ibandronique IV par voie intra-artérielle ou périveineuse, car cela pourrait entraîner une lésion tissulaire.

Hypocalcémie

Comme les autres bisphosphonates intraveineux, l'acide ibandronique IV peut entraîner une diminution transitoire de la calcémie.
L'hypocalcémie préexistante doit être corrigée avant de débuter le traitement par l'acide ibandronique IV. Les autres troubles du métabolisme phosphocalcique doivent aussi être efficacement traités avant de débuter 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, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par l'acide ibandronique par voie intraveineuse.
Lorsque l'acide ibandronique est administré par voie intraveineuse, une assistance médicale adaptée et des mesures de surveillance doivent être accessibles rapidement. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction d'hypersensibilité/allergique sévère, l'injection doit être arrêtée immédiatement et un traitement approprié instauré.

Insuffisance rénale

Les patientes prenant des traitements concomitants ou présentant des maladies associées, susceptibles d'avoir des effets rénaux, doivent être régulièrement surveillées pendant le traitement.

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

Insuffisance cardiaque

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

Ostéonécrose de la mâchoire

Une ostéonécrose de la mâchoire
(ONM) a été rapportée dans de très rares cas, après la commercialisation du médicament, chez des patients recevant de l'acide ibandronique pour des indications oncologiques (voir rubrique 4.8).

Le début d'un traitement ou d'un nouveau cycle de traitement doit être reporté à plus tard chez les patients présentant des lésions ouvertes, non cicatrisées, des tissus mous de la bouche.

Un examen dentaire ainsi que des soins dentaires préventifs et une évaluation individuelle du rapport bénéfices/risques sont recommandés avant l'instauration d'un traitement par l'acide ibandronique chez les patients présentant des facteurs de risque associés.

Les facteurs de risque suivants doivent être envisagés 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 très puissants), voie d'administration (risque plus élevé pour l'administration parentérale) et dose cumulée du traitement contre la résorption osseuse.
- Cancer, affections comorbides (par exemple : anémie, coagulopathies, infection), tabagisme
- Traitements concomitants : corticoïdes, chimiothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse, radiothérapie de la tête et du cou
- Mauvaise hygiène buccale, atteinte parodontale, prothèses dentaires mal ajustées, antécédents de maladie dentaire, interventions dentaires invasives, telles que les extractions dentaires.

Tous les patients doivent être encouragés à maintenir une bonne hygiène buccale, à se soumettre à des examens dentaires réguliers et à signaler immédiatement tout symptôme buccal tel que mobilité, douleur ou gonflement dentaire, retard de guérison de plaies ou écoulement buccal, pendant leur traitement par l'acide ibandronique. Pendant le traitement, les interventions dentaires invasives de pourront être effectuées qu'après mûre réflexion et devront être évitées immédiatement avant ou après l'administration d'acide ibandronique.

Le plan de prise en charge des patients qui développent une ONM doit être établi en collaboration étroite entre le médecin traitant et un dentiste ou un chirurgien stomatologue spécialisé dans le traitement de l'ONM. On devra envisager d'interrompre momentanément le traitement par acide ibandronique jusqu'à la guérison de l'ONM, et les facteurs de risque devront être atténués dans la mesure du possible.

Ostéonécrose du canal auditif externe

Une ostéonécrose du canal auditif externe a été rapportée avec les bisphosphonates, principalement en cas de traitement prolongé. Les facteurs de risque potentiels d'une ostéonécrose du canal auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou des facteurs de risque localisés tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité d'une ostéonécrose du canal auditif externe doit être envisagée chez les patients recevant des bisphosphonates qui présentent des symptômes au niveau des oreilles tels que des otites chroniques.

Fractures atypiques du fémur

Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patients traités au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur du dessous du petit trochanter jusqu'au-dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certains patients présentent une douleur dans la cuisse ou l'aine, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire. Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée.

L'arrêt du traitement par bisphosphonates chez les patients chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée, doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour le patient.

Durant le traitement par bisphosphonates, les patients doivent être informés que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aine doit être rapportée et tous les patients présentant de tels symptômes devront être examinés pour rechercher une fracture fémorale atypique.

Excipient à effet notoire
Ibandronic Acid Accord est essentiellement sans sodium.

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

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

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'acide ibandronique est à utiliser uniquement chez les femmes ménopausées et ne doit pas être pris par les femmes en âge de procréer.
Il n'existe pas de données suffisantes sur l'administration de l'acide ibandronique chez la femme enceinte. Les études chez le rat ont révélé une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu.
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 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 graves rapportés sont les réactions/chocs anaphylactiques, les fractures atypiques du fémur, les ostéonécroses de la mâchoire, les irritations gastro-intestinales, les inflammations oculaires (voir le paragraphe «Description des effets indésirables sélectionnés » et la rubrique 4.4).
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des arthralgies et des symptômes pseudo-grippaux. Ces symptômes apparaissent habituellement lors de la première administration. Ils sont généralement de courte durée, d'intensité légère à modérée et disparaissent habituellement lors de la poursuite du traitement sans nécessiter de mesures particulières (voir le paragraphe « Syndrome pseudo-grippal »).

Liste des effets indésirables

Une liste complète des effets indésirables connus est présentée dans le tableau 1.
La tolérance d'un traitement oral par l'acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour a été évaluée chez 1251 patientes incluses dans 4 études cliniques contrôlées versus placebo, dont la grande majorité provenait de l'étude pivot évaluant l'efficacité anti-fracturaire sur trois ans (MF 4411).

Dans l'étude pivot BM 16550, effectuée sur deux ans dans l'ostéoporose post-ménopausique, la tolérance globale de l'acide ibandronique IV 3mg tous les 3 mois a été similaire à celle de l'acide ibandronique oral 2,5 mg une fois par jour. Le pourcentage de patientes ayant présenté un effet indésirable a été respectivement à un an et deux ans de 26,0 % et 28,6 % sous acide ibandronique IV 3mg tous les 3 mois. Dans la plupart des cas, ces effets n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes selon la classification MedDRA et catégories de fréquence.
Les catégories de fréquences sont définies comme suit : très fréquent ((≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 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 l'acide ibandronique IV 3mg tous les 3 mois ou par l'acide ibandronique 2,5mg une fois par jour dans les études de phase III BM 16550 et MF 4411 et depuis la commercialisation.

Système organe classe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Affections du système immunitaire		Exacerbation de l'asthme	Réactions d'hypersensibilité	Réaction/choc anaphylactique *†

Système organe classe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition		hypocalcémie†		
Affections du système nerveux	Céphalées			
Affections oculaires			Inflammation oculaire*†	
Affections vasculaires		Phlébite et thrombophlébite		
Affections gastro-intestinales	Gastrite, dyspepsie, diarrhées, douleurs abdominales, nausées, constipation			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée		Angio-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 canal auditif externe (effet indésirable de 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 tels que myalgies, arthralgies, fièvre, frissons, fatigue, nausées, perte d'appétit ou douleurs osseuses.

Ostéonécrose de la mâchoire
Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés, principalement chez des patients atteints de cancer traités par des médicaments qui inhibent la résorption osseuse, tels que l'acide ibandronique (voir rubrique 4.4). Des cas d'ONM ont été rapportés après la mise sur le marché de l'acide ibandronique.

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

On ne dispose pas d'informations spécifiques sur la conduite à tenir en cas de surdosage par 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 : M05B A06

Mécanisme d'action
L'acide ibandronique est un bisphosphonate très puissant appartenant à la classe des amino-bisphosphonates, qui agissent sélectivement sur le tissu osseux et inhibent spécifiquement l'activité des ostéoclastes sans affecter directement la formation osseuse. Il n'interfère pas avec le recrutement des ostéoclastes. L'acide ibandronique conduit progressivement à un gain net de masse osseuse et à une diminution de l'incidence des fractures en diminuant chez la femme ménopausée le remodelage osseux excessif jusqu'aux valeurs observées avant la ménopause.

Effets pharmacodynamiques
L'action pharmacodynamique de l'acide ibandronique consiste à inhiber la résorption osseuse. In vivo, l'acide ibandronique prévient la destruction osseuse provoquée expérimentalement par l'arrêt de la fonction gonadique, les rétinoïdes, les tumeurs ou les extraits de tumeurs. Chez de jeunes rats (en croissance rapide), la résorption osseuse endogène est également inhibée, ce qui conduit à une masse osseuse normale augmentée par comparaison aux animaux non traités.

Les modèles animaux confirment que l'acide ibandronique est un inhibiteur très puissant de l'activité ostéoclastique. Chez des rats en phase de croissance, il n'est pas apparu d'altération de la minéralisation même à des doses supérieures à 5000 fois la dose nécessaire au traitement de l'ostéoporose.

L'administration à long terme, aussi bien quotidienne qu'intermittente (intervalles prolongés sans administration) chez le rat, le chien et le singe s'est accompagnée de la formation d'un nouveau tissu osseux de qualité normale et de résistance mécanique identique ou augmentée même à des doses toxiques. Chez l'Homme, l'efficacité d'un traitement quotidien et intermittent (périodes de 9-10 semaines sans administration) par l'acide ibandronique a été confirmée dans un essai clinique (MF 4411), au cours duquel l'acide ibandronique a démontré son efficacité anti-fracturaire.

Dans des modèles animaux, l'acide ibandronique a induit des modifications biochimiques indiquant une inhibition dose-dépendante de la résorption osseuse, incluant une diminution des marqueurs biochimiques urinaires de la dégradation du collagène osseux (tels que la désoxypyridinoline et les N-télopeptides du collagène de type I (NTX)).

Chez les femmes ménopausées, les doses orales quotidienne et intermittente ainsi que les doses intraveineuses de l'acide ibandronique induisent des modifications biochimiques indiquant une inhibition dose-dépendante de la résorption osseuse.

Une injection intraveineuse d'acide ibandronique a réduit les taux sériques des C-télopeptides de la chaîne alpha du collagène de type I (CTX) en 3 à 7 jours après le début du traitement et a réduit les taux d'ostéocalcine en 3 mois.

Après l'arrêt du traitement, il se produit un retour aux valeurs élevées, observées avant traitement, liées à la résorption osseuse importante qui accompagne l'ostéoporose post-ménopausique.

L'analyse histologique des biopsies osseuses, réalisées après deux et trois ans de traitement par l'acide ibandronique oral 2,5mg une fois par jour et par des doses IV intermittentes allant jusqu'à 1 mg tous les 3 mois chez des femmes ménopausées, a montré un os de qualité normale sans défaut de minéralisation. Une diminution de la résorption osseuse et un os de qualité normale sans défaut de minéralisation ont également été observés après 2 ans de traitement par l'acide ibandronique IV 3mg.

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

Acide ibandronique IV 3mg tous les 3 mois

Densité minérale osseuse (DMO)

Au cours d'une étude de non infériorité multicentrique, en double insu, randomisée, effectuée sur deux ans chez des femmes ménopausées (1386 femmes âgées de 55 à 80 ans) atteintes d'ostéoporose (T-score < - 2,5 DS à l'inclusion) (BM 16550), l'acide ibandronique IV 3mg tous les 3 mois s'est montré au moins aussi efficace que l'acide ibandronique oral 2,5mg 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 3mg tous les 3 mois comparé au traitement oral de 2,5mg une fois par jour, sur l'augmentation de la DMO lombaire, hanche totale, col du fémur et trochanter (tableau 2).

Tableau 2 : Augmentation moyenne par rapport à la valeur initiale de la DMO à un an (analyse principale) et à deux ans (population per-protocole) dans l'étude BM 16550.

	Données à 1 an		Données à 2 ans	
Augmentation moyenne de la DMO par rapport à la valeur initiale (%) [IC à 95 %]	Acide ibandronique 2,5mg une fois par jour (N=377)	Acide ibandronique IV 3mg tous les 3 mois (N=365)	Acide ibandronique 2,5mg une fois par jour (N=334)	Acide ibandronique IV 3mg tous les 3 mois (N=334)
lombaire [L2-L4]	3,8 [3,4 ; 4,2]	4,8 [4,5 ; 5,2]	4,8 [4,3 ; 5,4]	6,3 [5,7 ; 6,8]
hanche totale	1,8 [1,5 ; 2,1]	2,4 [2,0 ; 2,7]	2,2 [1,8 ; 2,6]	3,1 [2,6 ; 3,6]
col du fémur	1,6 [1,2 ; 2,0]	2,3 [1,9 ; 2,7]	2,2 [1,8 ; 2,7]	2,8 [2,3 ; 3,3]
trochanter	3,0 [2,6 ; 3,4]	3,8 [3,2 ; 4,4]	3,5 [3,0 ; 4,0]	4,9 [4,1 ; 5,7]

De plus, dans une analyse prévue de façon prospective, l'augmentation de la DMO lombaire sous acide ibandronique IV 3mg tous les 3 mois a été significativement supérieure à celle observée sous acide ibandronique oral 2,5mg 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 acide ibandronique IV 3mg tous les 3 mois versus 84,9% des patientes sous acide ibandronique oral 2,5mg une fois par jour (p= 0,002). A deux ans, la DMO lombaire a augmenté ou s'est maintenue chez 92,8% des patientes sous acide ibandronique IV 3mg tous les 3 mois versus 84,7% des patientes sous acide ibandronique oral 2,5mg une fois par jour (p= 0,001).

A un an, la DMO de la hanche totale a augmenté ou s'est maintenue (définition des patients répondeurs) chez 82,3% des patientes sous acide ibandronique IV 3mg tous les 3 mois versus 75,1% des patientes sous acide ibandronique oral 2,5mg une fois par jour (p= 0,02). A deux ans, 85,6% des patientes sous acide ibandronique IV 3mg tous les 3 mois ont été définies comme répondeurs versus 77,0% des patientes sous acide ibandronique oral 2,5mg 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 acide ibandronique IV 3mg tous les 3 mois et sous acide ibandronique oral 2,5mg 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 acide ibandronique IV 3mg tous les 3 mois et sous acide ibandronique oral 2,5mg 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 3mg tous les 3 mois et oral 2,5mg une fois par jour. En outre, 64,8% des patientes sous acide ibandronique IV 3mg tous les 3 mois ont été définies comme répondeurs (diminution du CTX sérique ≥ 50% par rapport à l'inclusion) versus 64,9% des patientes sous acide ibandronique oral 2,5mg 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 3mg tous les 3 mois peut être considéré comme étant au moins aussi efficace que l'acide ibandronique oral 2,5mg 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 : 2,5mg une fois par jour et à titre exploratoire le schéma 20mg intermittent. L'acide ibandronique a été administré 60 minutes avant l'absorption des premiers aliments ou boissons de la journée (période de jeûne après la prise). L'étude a inclus des femmes âgées de 55 à 80 ans, ménopausées depuis au moins 5 ans, qui avaient une DMO au rachis lombaire de 2 à 5 écarts-types au-dessous de la valeur moyenne d'une population non ménopausée (T-score) au niveau d'au moins une vertèbre [L1-L4] et qui avaient un antécédent d'une à quatre fractures vertébrales. Toutes les patientes ont reçu 500mg de calcium et 400UI de vitamine D par jour.
L'efficacité a été évaluée chez 2928 patientes. L'acide ibandronique, à la posologie de 2,5mg par jour, a permis d'obtenir une réduction statistiquement significative et cliniquement pertinente de l'incidence de nouvelles fractures vertébrales. À 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 2,5mg une fois par jour (N = 977)
Réduction du risque relatif de nouvelles fractures vertébrales morphométriques		62% [40,9 ; 75,1]
Incidence de nouvelles fractures vertébrales morphométriques	9,56% [7,5 ; 11,7]	4,68% [3,2 ; 6,2]
Réduction du risque relatif de fracture vertébrale clinique		49% [14,03 ; 69,49]
Incidence de fracture vertébrale clinique	5,33% [3,73 ; 6,92]	2,75% [1,61 ; 3,89]
DMO lombaire – évolution moyenne entre le début de l'étude et la 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 inférieur à - 2,5 (tableau 4). La réduction du risque de fracture vertébrale était cohérente avec celle observée dans la population totale.

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

	Placebo (N=587)	Acide ibandronique 2,5mg une fois par jour (N=575)
Réduction du risque relatif de nouvelles fractures vertébrales morphométriques		59% [34,5 ; 74,3]
Incidence de nouvelles fractures vertébrales morphométriques	12,54% [9,53 ; 15,55]	5,36% [3,31 ; 7,41]
Réduction du risque relatif de fracture vertébrale clinique		50 % [9,49 ; 71,91]
Incidence de fracture vertébrale clinique	6,97% [4,67 ; 9,27]	3,57% [1,89 ; 5,24]
DMO lombaire – évolution moyenne entre le début de l'étude et la 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 MF4411, il n'a pas été observé de réduction pour les fractures non vertébrales, cependant la forme quotidienne d'acide ibandronique s'est avérée efficace dans une sous-

population à haut risque (T-score < -3 pour la DMO au col fémoral), où il a été observé une réduction de 69% du risque de fracture non vertébrale.
Le traitement oral quotidien de l'acide ibandronique 2,5mg a conduit à des augmentations progressives de la DMO vertébrale et non vertébrale.

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

Comme attendu, il a été observé un retour aux valeurs pré-ménopausiques des marqueurs biochimiques du remodelage osseux (tels que CTX urinaire et ostéocalcine sérique), la réduction maximale étant atteinte en l'espace de 3 à 6 mois avec l'acide ibandronique 2,5mg 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 2,5mg.

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 0,5mg à 6mg.

Absorption

Non applicable

Distribution

Après exposition systémique initiale, l'acide ibandronique se lie rapidement à l'os ou est excrété dans les urines. Chez l'homme, le volume de distribution terminal apparent est d'au moins 90 litres et la fraction de dose atteignant l'os est estimée à 40-50% de la dose circulante. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 85% - 87% (déterminée *in vitro* aux concentrations thérapeutiques), il existe donc un faible potentiel d'interactions médicamenteuses par déplacement.

Biotransformation

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

Élimination

L'acide ibandronique est éliminé de la circulation sanguine par absorption osseuse (estimée à 40-50% chez les femmes ménopausées), le reste étant éliminé sous forme inchangée par le rein.

L'intervalle des demi-vies apparentes observées est large, la demi-vie terminale apparente est généralement comprise entre 10 et 72 heures. Les valeurs calculées dépendant largement de la durée de l'étude, de la dose administrée et de la sensibilité de la méthode de dosage, la demi-vie terminale réelle est vraisemblablement beaucoup plus longue, comme pour les autres bisphosphonates. Les

concentrations plasmatiques précoces baissent rapidement pour atteindre 10% des concentrations maximales en l'espace respectivement de 3 et 8 heures après administration intraveineuse et orale.

La clairance totale de l'acide ibandronique est faible, avec des valeurs moyennes comprises entre 84 et 160 ml/min. La clairance rénale (environ 60 ml/min chez des femmes ménopausées en bonne santé) représente 50 à 60% de la clairance totale et est liée à la clairance de la créatinine. La différence entre la clairance totale apparente et la clairance rénale est censée refléter l'absorption osseuse.

La voie de sécrétion ne semble pas inclure de systèmes de transport acides ou basiques connus impliqués dans l'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 pharmacocinétique de l'acide ibandronique est similaire chez l'homme et chez la femme.

Race
Aucune différence inter-ethnique cliniquement pertinente n'a été mise en évidence entre les Asiatiques et les Caucasiens en ce qui concerne la pharmacocinétique de l'acide ibandronique. Les données disponibles sur les patients d'origine africaine sont limitées.

Insuffisants rénaux
La clairance rénale de l'acide ibandronique chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale est corrélée de façon linéaire à la clairance de la créatinine (Clcr).

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (Clcr supérieure ou égale à 30 ml/min).

Chez des insuffisants rénaux sévères (Clcr inférieure à 30 ml/min) ayant reçu quotidiennement 10mg 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 0,5mg 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 rubrique 4.2 et rubrique 4.4). La pharmacocinétique de l'acide ibandronique a été évaluée chez un petit nombre de patients présentant une insuffisance rénale à un stade terminal traitée par hémodialyse. La pharmacocinétique de l'acide ibandronique chez ce type de patients non traités par hémodialyse est inconnue. En conséquence, compte tenu des données disponibles limitées, l'acide ibandronique ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale à un stade terminal.

Insuffisants hépatiques (voir rubrique 4.2)
On ne dispose pas de données pharmacocinétiques concernant l'acide ibandronique chez l'insuffisant hépatique. Le foie ne joue aucun rôle significatif dans la clairance de l'acide ibandronique, qui n'est pas métabolisé mais éliminé par excrétion rénale et absorption osseuse. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez l'insuffisant hépatique.

Personnes âgées (voir rubrique 4.2)
Dans une analyse multifactorielle, l'âge n'est apparu comme un facteur indépendant pour aucun des paramètres pharmacocinétiques étudiés. Comme la fonction rénale diminue avec l'âge, la fonction rénale est le seul facteur à prendre en considération (voir le paragraphe sur l'insuffisance rénale).

Population pédiatrique (voir rubriques 4.2 et 5.1)

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'acide ibandronique chez les patients âgés de moins de 18 ans.

5.3 Données de sécurité précliniques

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

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

Toxicité de la reproduction :
Des études spécifiques avec le schéma d'administration IV tous les 3 mois n'ont pas été réalisées. Dans les études réalisées avec le schéma d'administration IV quotidien, il n'a été mis en évidence ni effet toxique fœtal direct ni effet tératogène de l'acide ibandronique chez le rat et le lapin. Chez le rat, le gain de poids de la génération F1 a été ralenti. Lors des études de reproduction menées chez le rat par voie orale, les effets sur la fécondité ont consisté en une augmentation des pertes préimplantatoires à des doses de 1 mg/kg/jour et plus. Lors des études de reproduction menées chez le rat par voie intraveineuse, l' acide ibandronique a conduit à une diminution du nombre de spermatozoïdes à des doses de 0,3 et 1 mg/kg/jour et une diminution de la fécondité chez les mâles à 1 mg/kg /jour et chez les femelles à 1,2 mg/kg/jour. Les autres effets indésirables de l'acide ibandronique dans les études de reproduction chez le rat ont été ceux observés avec la classe des bisphosphonates. Ils incluent une réduction du nombre des sites d'implantation, une interférence avec la mise bas (dystocie) et une augmentation des anomalies viscérales (syndrome de la jonction pyélo-urétérale).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Acide acétique glacial
Acétate de sodium trihydraté
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ibandronic Acid Accord solution injectable ne doit pas être mélangé avec des solutions contenant du calcium ou d'autres médicaments administrés par voie intraveineuse.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les seringues préremplies, contenant 3 ml de solution injectable, sont en verre incolore, l'embout du piston gris et le capuchon protecteur sont en caoutchouc.
Boîtes contenant 1 seringue pré-remplie + 1 aiguille ou 4 seringues pré-remplies + 4 aiguilles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Lorsque le médicament est administré par l'intermédiaire d'une ligne de perfusion existante, le soluté de perfusion doit être limité à une solution saline isotonique ou à une solution de glucose à 50 mg/ ml (5%). Ceci s'applique également aux solutions utilisées pour rincer l'aiguille à ailettes et d'autres dispositifs.

Toute solution injectable non utilisée, seringue et aiguille doivent être éliminées conformément à la réglementation en vigueur. La libération des produits pharmaceutiques dans l'environnement doit être minimisée.

Les points suivants doivent être scrupuleusement respectés en ce qui concerne l'utilisation et l'élimination des seringues et autres objets tranchants :
- Les aiguilles et seringues ne doivent jamais être réutilisées.
- Placer toutes les aiguilles et seringues usagées dans un récipient pour objets tranchants et piquants (récipient jetable résistant à la perforation).
- Tenir ce récipient hors de la portée des enfants.
- Eviter de jeter dans les ordures ménagères le récipient contenant les objets tranchants et piquants.
- Respecter les instructions des professionnels de santé pour le recyclage de ce récipient conformément aux exigences locales.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/12/798/005
EU/1/12/798/006

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION

Date de première autorisation : 19-novembre-2012
Date du dernier renouvellement : 18 septembre 2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots
Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Pologne

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Pays-Bas

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Ibandronic Acid Accord 2 mg et 6 mg solution à diluer pour perfusion (pour indications en oncologie)
Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

Ibandronic Acid Accord 3 mg solution injectable (pour indications liés à l'ostéoporose)
Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission de rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis:
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veillera à ce qu'une carte aide-mémoire destinée au patient, concernant l'ostéonécrose de la mâchoire, soit implémentée.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ibandronic Acid Accord 2 mg solution à diluer pour perfusion
acide ibandronique

2. COMPOSITION EN PRINCIPE (S) ACTIF(S)

Chaque flacon contient 2 mg d'acide ibandronique (sous forme de monohydrate de sodium).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial et eau pour préparations injectables. Pour plus d'information, se reporter à la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
1 flacon (2 mg/2 ml)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Pour perfusion intraveineuse, après dilution.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Lire la notice pour la durée de conservation après dilution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/798/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS *EN BRAILLE*

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ibandronic Acid Accord 2 mg solution à diluer stérile
acide ibandronique
Voie I.V.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2 mg/2 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ibandronic Acid Accord 6 mg solution à diluer pour perfusion
acide ibandronique

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque flacon contient 6 mg d'acide ibandronique (sous forme de monohydrate de sodium).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial et eau pour préparations injectables. Pour plus d'information, se reporter à la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
1 flacon (6 mg/6 ml)
5 flacons (6 mg/6 ml)
10 flacons (6 mg/6 ml)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Pour perfusion intraveineuse, après dilution

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

Lire la notice pour la durée de conservation après dilution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/798/002
EU/1/12/798/003
EU/1/12/798/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS *EN BRAILLE*

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ibandronic Acid Accord 6 mg solution à diluer stérile
acide ibandronique
Voie I.V.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6 ml/6 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ibandronic Acid Accord 3mg solution injectable en seringue préremplie
Acide ibandronique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une seringue pré-remplie contient 3mg d'acide ibandronique (sous forme sodique monohydratée) dans 3ml de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : chlorure de sodium, acide acétique glacial, acétate de sodium trihydraté et eau pour préparations injectables. Se reporter à la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 seringue pré-remplie + 1 aiguille
4 seringues pré-remplies + 4 aiguilles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse uniquement.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/12/798/005 1 seringue préremplie
EU/1/12/798/006 4 seringues préremplies

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

SERINGUE PRE-REMPLIE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ibandronic Acid Accord 3 mg solution injectable
Acide ibandronique
Voie IV uniquement

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Ibandronic Acid Accord 2 mg solution à diluer pour perfusion
Ibandronic Acid Accord 6 mg solution à diluer pour perfusion
acide ibandronique

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce qu'Ibandronic Acid Accord et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Ibandronic Acid Accord
3. Comment recevoir Ibandronic Acid Accord
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Ibandronic Acid Accord
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Ibandronic Acid Accord et dans quel cas est-il utilisé

Ibandronic Acid Accord contient la substance active acide ibandronique. Il appartient à une classe de médicaments appelée bisphosphonates.

Ibandronic Acid Accord est utilisé chez l'adulte et vous est prescrit si vous avez un cancer du sein qui s'est propagé dans les os (il s'agit de « métastases osseuses »).
- Il aide à prévenir la fracture des os
- Il aide à prévenir d'autres complications osseuses qui pourraient nécessiter une chirurgie ou une radiothérapie

Ibandronic Acid Accord peut aussi être prescrit si vous avez un taux élevé de calcium dans le sang dû à une tumeur.

Ibandronic Acid Accord agit en réduisant la quantité de calcium qui est perdue à partir des os. Cela aide à stopper l'affaiblissement des os.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Ibandronic Acid Accord

Ne recevez jamais Ibandronic Acid Accord
- si vous êtes allergique à l'acide ibandronique ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous avez, ou avez déjà eu, un faible taux de calcium dans le sang.

Ne recevez jamais ce médicament si vous êtes dans un des cas mentionnés ci-dessus. En cas d'incertitude, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de recevoir Ibandronic Acid Accord.

Avertissements et précautions
Un effet indésirable ayant pour nom l'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) (lésion osseuse dans la mâchoire) a été rapporté dans de très rares cas après la commercialisation du produit chez des patients

qui recevaient de l'acide ibandronique pour des problèmes liés au cancer. Une ONM peut aussi survenir après l'arrêt du traitement.

Il est important d'essayer d'empêcher une ONM de se développer car il s'agit d'une affection douloureuse, qui peut être difficile à traiter. De manière à réduire le risque d'apparition d'une ostéonécrose de la mâchoire, vous devrez prendre certaines précautions.
Avant de recevoir le traitement, adressez-vous à votre médecin/infirmier/ère (professionnel de santé) :

- si vous avez des problèmes buccaux ou dentaires, comme une mauvaise santé dentaire, une maladie des gencives, ou si vous devez subir une extraction dentaire
- si vous ne recevez pas de soins dentaires réguliers ou si cela fait longtemps que vos dents n'ont pas été examinées
- si vous fumez (car cela peut accroître le risque de problèmes dentaires)
- si vous avez déjà reçu un traitement par bisphosphonates (utilisé pour traiter ou prévenir des atteintes osseuses)
- si vous prenez des médicaments appelés les corticoïdes (tels que la prednisolone ou la dexaméthasone)
- si vous avez un cancer.

Votre médecin pourra vous demander de vous soumettre à un examen dentaire avant de commencer le traitement par l'acide ibandronique.

Pendant votre traitement, vous devrez maintenir une bonne hygiène buccale (y compris vous brosser les dents régulièrement) et vous soumettre à des examens dentaires réguliers. Si vous portez une prothèse dentaire, vous devrez vous assurer que celle-ci est bien ajustée. Si vous recevez un traitement dentaire ou devez subir une intervention dentaire (par exemple, l'extraction d'une dent), informez votre médecin de ce traitement dentaire et informez votre dentiste que vous recevez un traitement par acide ibandronique.

Contactez immédiatement votre médecin et votre dentiste si vous présentez des problèmes buccaux ou dentaires, comme des dents qui se déchaussent, des douleurs ou gonflements dentaires, un retard de cicatrisation des plaies buccales ou un écoulement buccal, car il pourrait s'agir de signes d'une ostéonécrose de la mâchoire.

Des fractures atypiques d'autres os longs, tels que le cubitus et le tibia, ont également été rapportées chez des patients recevant un traitement à long terme avec l'ibandronate. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou nul et certains patients ressentent une douleur dans le site de la fracture avant de présenter une fracture complète.

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de recevoir Ibandronic Acid Accord :

- si vous êtes allergique à un autre bisphosphonate
- si vous avez des taux de vitamine D, calcium ou d'autres minéraux élevés ou bas
- si vous avez des troubles rénaux
- si vous avez des problèmes cardiaques et que votre médecin vous a recommandé de limiter votre apport quotidien en liquides
-

Des cas de réaction allergique grave, parfois d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par l'acide ibandronique par voie intraveineuse.
Si vous présentez l'un des symptômes suivants, tels qu'un essoufflement/ une difficulté à respirer, une sensation de gorge serrée, un gonflement de la langue, des vertiges, une sensation de perte de conscience, une rougeur ou un gonflement du visage, une éruption cutanée sur le corps, des nausées et des vomissements, vous devez prévenir immédiatement votre médecin ou votre infirmière (voir rubrique 4).

Enfants et adolescents

Ibandronic Acid Accord ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Ibandronic Acid Accord
Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En effet, Ibandronic Acid Accord peut modifier la façon d'agir des autres médicaments. De même, d'autres médicaments peuvent modifier la façon d'agir d'Ibandronic Acid Accord.

En particulier, signalez à votre médecin ou à votre pharmacien, si vous recevez un traitement injectable d'un certain type d'antibiotiques appelés « aminosides » comme la gentamicine. En effet, les aminosides et Ibandronic Acid Accord peuvent diminuer tous les deux le taux de calcium dans le sang.

Grossesse et allaitement
Ne recevez jamais Ibandronic Acid Accord si vous êtes enceinte ou planifiez de l'être ou si vous allaitez.
Avant de prendre ce médicament, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Vous pouvez conduire et utiliser des machines car Ibandronic Acid Accord ne devrait avoir aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si vous souhaitez conduire ou utiliser des machines, parlez-en au préalable à votre médecin.

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

3. Comment recevoir Ibandronic Acid Accord ?

Administration de ce médicament
- Ibandronic Acid Accord est habituellement administré par un médecin ou un autre membre du personnel médical expérimenté dans le traitement du cancer
- il est administré par perfusion dans une veine

Votre médecin peut demander des analyses de sang régulières durant votre traitement par Ibandronic Acid Accord. Ceci a pour but de vérifier que vous recevez la bonne quantité de ce médicament.

Posologie
Votre médecin déterminera la quantité d'Ibandronic Acid Accord que vous devrez recevoir en fonction de votre maladie.
Si vous avez un cancer du sein qui s'est propagé dans les os, la dose recommandée est de 6 mg toutes les 3-4 semaines, administrée en perfusion dans une veine pendant au moins 15 minutes.
Si vous avez un taux élevé de calcium dans le sang dû à une tumeur, la dose recommandée est une administration unique de 2 mg ou 4 mg, selon la gravité de votre maladie.
Le médicament doit être administré en perfusion dans une veine en plus de deux heures. Une nouvelle dose peut être envisagée en cas de réponse insuffisante ou si votre maladie réapparaît.
Votre médecin pourra ajuster votre dose et la durée de la perfusion intraveineuse si vous présentez des troubles rénaux.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez un des effets indésirables graves suivants, parlez-en immédiatement à une infirmière ou à un médecin – vous pouvez avoir besoin d'un traitement médical d'urgence :

Rare (peut toucher moins d'une personne sur 1000)
- douleur et inflammation oculaire prolongées
- nouvelle douleur, faiblesse ou inconfort au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aine. Vous avez peut-être les signes précoces d'une possible fracture de l'os de la cuisse.

Très rare (peut toucher moins d'une personne sur 10 000)
- douleur ou plaie dans la bouche ou la mâchoire. Vous avez peut-être les signes précoces de problèmes sévères de la mâchoire (ostéonécrose (mort du tissu osseux) de la mâchoire).
- adressez-vous à votre médecin si vous avez une douleur, un écoulement et/ou une infection au niveau de l'oreille. Il pourrait s'agir de signes de lésions osseuses à l'intérieur de l'oreille.
- démangeaisons, gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge, avec des difficultés respiratoires. Vous pouvez avoir une réaction allergique grave, pouvant mettre votre vie en danger (voir rubrique 2).
- réactions cutanées sévères

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
- crise d'asthme

Autres effets indésirables possibles

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10)
- symptômes de type grippal, comprenant fièvre, tremblements et frissons, sensation d'inconfort, fatigue, douleurs osseuses, douleurs musculaire et articulaires. Ces symptômes disparaissent normalement au bout de quelques heures ou de quelques jours. Parlez-en à votre infirmier/ère ou à un médecin si l'un des effets indésirables devient plus gênant ou persiste plus de quelques jours.
- augmentation de la température corporelle
- douleur d'estomac et douleur abdominale, indigestion, nausée, vomissements et diarrhée (selles molles)
- faibles taux de calcium ou de phosphate dans le sang
- changements des résultats de tests sanguins tels que des niveaux élevés de Gamma GT ou de créatinine dans le sang
- un problème cardiaque appelé « bloc de branche »
- douleurs osseuses ou musculaires
- mal de tête, vertiges, sensation de faiblesse
- sensation de soif, gorge douloureuse, changements du goût,
- gonflements des jambes et des pieds
- douleurs articulaires, arthrite et autres troubles articulaires
- troubles de la glande parathyroïde
- ecchymose
- infections
- un problème au niveau des yeux appelé « cataracte »
- des problèmes de peau
- des problèmes dentaires

Peu fréquent (peut toucher moins d'une personne sur 100)
- frissons ou tremblements
- température trop basse (« hypothermie »)
- un trouble touchant les vaisseaux sanguins du cerveau appelé « trouble cérébrovasculaire » (attaque ou hémorragie cérébrale)
- troubles cardiaques et circulatoires (dont palpitations, crise cardiaque, hypertension et varices)

- changements des cellules du sang (« anémie »)
- taux important de phosphatase alcaline dans le sang
- accumulation de liquide et gonflement (« lymphœdème »)
- liquide dans les poumons
- des problèmes à l'estomac comme une « gastroentérite » ou une «gastrite »
- calculs de la vésicule biliaire
- incapacité à uriner, infection urinaire
- migraine
- douleur nerveuse, racine d'un nerf endommagée
- surdité
- augmentation de la sensibilité au son, augmentation de la sensibilité du goût ou du toucher ou changements de l'odorat
- difficultés à avaler
- ulcères de la bouche, gonflement des lèvres (« chéilite »), mycose buccale
- démangeaison ou picotement de la peau autour de la bouche
- douleur pelvienne, sécrétion, démangeaison ou douleur au niveau du vagin
- excroissance de la peau appelée « tumeur bénigne de la peau »
- perte de mémoire
- problèmes de sommeil, sensation d'anxiété, instabilité émotionnelle, fluctuations de l'humeur,
- perte de cheveux
- douleur ou lésion au site d'injection
- perte de poids
- kyste rénal(sac de remplie de liquide dans le rein)

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ibandronic Acid Accord

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Après dilution
La stabilité physico-chimique après dilution dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 % a été démontrée pendant 36 heures à 25 °C et entre +2 °C et +8 °C.
D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et les conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution n'est pas limpide ou contient des particules.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ibandronic Acid Accord

- Le principe actif est l'acide ibandronique.
  Ibandronic Acid Accord 2 mg solution à diluer pour perfusion
  Un flacon de 2 ml de solution à diluer pour perfusion contient 2 mg d'acide ibandronique (sous la forme de 2,25 mg d'ibandronate de sodium monohydraté).
  Ibandronic Acid Accord 6 mg solution à diluer pour perfusion
  Un flacon de 6 ml de solution à diluer pour perfusion contient 6 mg d'acide ibandronique (sous forme de 6,75 mg d'ibandronate de sodium monohydraté).
- Les autres composants sont : chlorure de sodium, acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial et eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce qu'Ibandronic Acid Accord et contenu de l'emballage extérieur
Ibandronic Acid Accord est une solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile). Solution incolore et limpide.

Elle est disponible en flacons en verre (type I) avec bouchon en caoutchouc et capsule en aluminium avec opercule.

Ibandronic Acid Accord 2 mg solution à diluer pour perfusion
Chaque flacon contient 2 ml de solution à diluer. Chaque boîte contient 1 flacon.

Ibandronic Acid Accord 6 mg solution à diluer pour perfusion
Chaque flacon contient 6 ml de solution à diluer. Il se présente en boîtes contenant 1, 5 ou 10 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant
Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espagne
Fabricant
Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Pologne

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Posologie : Prévention des complications osseuses chez les patientes atteintes de cancer du sein et de métastases osseuses

La dose recommandée pour la prévention des complications osseuses chez les patientes atteintes de cancer du sein et de métastases osseuses est de 6 mg par voie intraveineuse toutes les 3-4 semaines. La dose doit être perfusée pendant au moins 15 minutes.

Insuffisants rénaux
Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (50 ≤ CLcr < 80 ml/min). Chez les patientes présentant une insuffisance rénale modérée (30 ≤ CLcr < 50 ml/min) ou sévère (CLcr < 30 ml /min), et atteintes de cancer du sein et de métastases osseuses, traitées pour la prévention des complications osseuses, les recommandations suivantes de posologie doivent être suivies :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie	Volume de perfusion[1] et Durée de perfusion[2]
≥ 50 CLcr < 80	6 mg (6 ml de solution à diluer pour perfusion)	100 ml sur 15 minutes
≥ 30 Clcr < 50	4 mg (4 ml de solution à diluer pour perfusion)	500 ml sur 1 heure
< 30	2 mg (2 ml de solution à diluer pour perfusion)	500 ml sur 1 heure

[1] Solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou solution de glucose à 5 %
[2] Administration toutes les 3-4 semaines

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.

Posologie : Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs
Ibandronic Acid Accord est habituellement administré en milieu hospitalier. La posologie est déterminée par le médecin en fonction des facteurs suivants :

Avant le traitement par Ibandronic Acid Accord, le patient doit être correctement hydraté au besoin avec du chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). La sévérité de l'hypercalcémie et le type de tumeur doivent être pris en compte. Chez la plupart des patients ayant une hypercalcémie sévère (calcémie corrigée en fonction de l'albumine* ≥ 3 mmol/l ou ≥ 12 mg/dl), la posologie est de 4 mg en dose unique. Chez les patients ayant une hypercalcémie modérée (calcémie corrigée en fonction de l'albumine < 3 mmol/l ou < 12 mg/dl), la posologie efficace est de 2 mg. La posologie la plus élevée utilisée au cours des essais cliniques était de 6 mg mais cette posologie n'apporte pas de bénéfice supplémentaire en termes d'efficacité.

*Remarque La calcémie corrigée en fonction de l'albumine est calculée comme suit :

Calcémie corrigée en fonction de l'albumine (mmol/l)	=	calcémie (mmol/l) - [0,02 x albumine (g/l)] + 0,8
ou		
Calcémie corrigée en fonction de l'albumine (mg/dl)	=	calcémie (mg/dl) + 0,8 x [4 - albumine (g/dl)]
Pour convertir la calcémie corrigée en fonction de l'albumine de mmol/l en mg/dl, multiplier par 4.		

Dans la plupart des cas, une calcémie élevée peut être ramenée à la normale en l'espace de 7 jours. Le délai médian de rechute (ré-augmentation de la calcémie corrigée en fonction de l'albumine sérique à une valeur supérieure à 3 mmol/l) était de 18 à 19 jours aux doses de 2 mg et 4 mg. Le délai médian de rechute était de 26 jours pour une dose de 6 mg.

Mode et voie d'administration
Ibandronic Acid Accord solution à diluer pour perfusion doit être administré en perfusion intraveineuse.

A cette fin, le contenu du flacon doit être utilisé comme suit :

- - Prévention des complications osseuses chez les patientes atteintes de cancer du sein et de métastases osseuses - ajouté à 100 ml de solution isotonique de chlorure de sodium ou à 100 ml de solution de dextrose à 5 % et 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.

Remarque :
Pour éviter des incompatibilités potentielles, Ibandronic Acid Accord ne sera dilué que dans la solution isotonique de chlorure de sodium ou la solution de glucose à 5 %. Ibandronic Acid Accord ne doit pas être mélangé avec des solutions contenant du calcium.

Les solutions diluées sont à usage unique. Seules les solutions limpides exemptes de particules doivent être utilisées.

Il est recommandé d'utiliser immédiatement le produit une fois dilué (cf. chapitre 5 de la notice « Comment conserver Ibandronic Acid Accord »").

Ibandronic Acid Accord doit être administré en perfusion intraveineuse.
Il faut veiller à ne pas administrer Ibandronic Acid Accord par voie intra-artérielle ou périveineuse car cela est susceptible de causer des lésions tissulaires.

Fréquence d'administration
Dans le traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs, Ibandronic Acid Accord est généralement administré en perfusion unique.

Pour la prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses, la perfusion d'Ibandronic Acid Accord est répétée toutes les 3 à 4 semaines.

Durée du traitement
Un nombre limité de patients (50 patients) a reçu une seconde perfusion pour hypercalcémie. En cas d'hypercalcémie récidivante ou d'efficacité insuffisante, il est possible de renouveler le traitement.

Pour les patientes atteintes de cancer du sein et de métastases osseuses, la perfusion d'Ibandronic Acid Accord doit être administrée toutes les 3 à 4 semaines. Dans les essais cliniques, le traitement a été poursuivi pendant 96 semaines.

Surdosage
A ce jour aucun cas d'intoxication aiguë par Ibandronic Acid Accord n'a été rapporté. Etant donné que des études précliniques utilisant des doses élevées ont révélé les reins et le foie comme organes-cibles de la toxicité, les fonctions rénale et hépatique doivent être surveillées.

Toute hypocalcémie (taux sérique de calcium très bas) avec symptômes cliniques doit être corrigée par l'administration intraveineuse de gluconate de calcium.

Notice : information du patient

Ibandronic Acid Accord 3mg solution injectable en seringue préremplie
Acide ibandronique

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.
• Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
• Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien, ou votre infirmier/ère.
• Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien, ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :
1. Qu'est-ce que Ibandronic Acid Accord et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Ibandronic Acid Accord
3. Comment utiliser Ibandronic Acid Accord
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Ibandronic Acid Accord
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Ibandronic Acid Accord et dans quel cas est-il utilisé ?

Ibandronic Acid Accord appartient à une classe de médicaments appelée bisphosphonates. Il contient la substance active : l'acide ibandronique.

Ibandronic Acid Accord peut inverser la perte osseuse en empêchant une plus grande perte osseuse et en augmentant la masse osseuse chez la plupart des femmes qui l'utilisent même si elles ne voient pas ou ne ressentent pas de différence. Ibandronic Acid Accord peut réduire le risque de fractures. Cette réduction du risque de fractures a été montrée pour les vertèbres mais pas pour la hanche.

Ibandronic Acid Accord vous est prescrit pour traiter votre ostéoporose post-ménopausique, parce que vous avez un risque augmenté de fractures. L'ostéoporose est une diminution de la densité et une fragilisation des os ; il s'agit d'une affection courante chez les femmes après la ménopause. Au moment de la ménopause, les ovaires d'une femme cessent de produire des estrogènes, une hormone féminine qui aide à préserver la santé du squelette.

Plus une femme est ménopausée tôt, plus le risque de fractures ostéoporotiques est grand.

Les autres facteurs de risque de fractures sont les suivants :
• insuffisance des apports alimentaires en calcium et en vitamine D
• tabagisme ou consommation excessive d'alcool
• pratique insuffisante de la marche ou des exercices physiques "en charge" (activités qui sollicitent le poids du corps)
• antécédents familiaux d'ostéoporose

Une bonne hygiène de vie vous aidera également à tirer le maximum de bénéfices de votre traitement. Celle-ci comprend notamment :
• un régime alimentaire équilibré en calcium et en vitamine D,
• la pratique de la marche ou d'autres exercices physiques en charge,
• ne pas fumer et une consommation limitée en alcool.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Ibandronic Acid Accord ?

Ne recevez jamais Ibandronic Acid Accord
• **Si vous présentez, ou si par le passé vous avez présenté, une concentration trop basse de calcium dans le sang**. Veuillez consulter votre médecin.
• Si vous êtes allergique à l'acide ibandronique ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions
Un effet indésirable ayant pour nom l'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) (lésion osseuse dans la mâchoire) a été rapporté dans de très rares cas après la commercialisation du produit chez des patients qui recevaient de l'acide ibandronique pour des problèmes liés au cancer. Une ONM peut aussi survenir après l'arrêt du traitement.

Il est important d'essayer d'empêcher une ONM de se développer car il s'agit d'une affection douloureuse, qui peut être difficile à traiter. De manière à réduire le risque d'apparition d'une ostéonécrose de la mâchoire, vous devrez prendre certaines précautions.
Avant de recevoir le traitement, adressez-vous à votre médecin/infirmier/ère (professionnel de santé) :
- si vous avez des problèmes buccaux ou dentaires, comme une mauvaise santé dentaire, une maladie des gencives, ou si vous devez subir une extraction dentaire
- si vous ne recevez pas de soins dentaires réguliers ou si cela fait longtemps que vos dents n'ont pas été examinées
- si vous fumez (car cela peut accroître le risque de problèmes dentaires)
- si vous avez déjà reçu un traitement par bisphosphonates (utilisé pour traiter ou prévenir des atteintes osseuses)
- si vous prenez des médicaments appelés les corticoïdes (tels que la prednisolone ou la dexaméthasone)
- si vous avez un cancer.

Votre médecin pourra vous demander de vous soumettre à un examen dentaire avant de commencer le traitement par l'acide ibandronique.

Pendant votre traitement, vous devrez maintenir une bonne hygiène buccale (y compris vous brosser les dents régulièrement) et vous soumettre à des examens dentaires réguliers. Si vous portez une prothèse dentaire, vous devrez vous assurer que celle-ci est bien ajustée. Si vous recevez un traitement dentaire ou devez subir une intervention dentaire (par exemple, l'extraction d'une dent), informez votre médecin de ce traitement dentaire et informez votre dentiste que vous recevez un traitement par acide ibandronique.

Contactez immédiatement votre médecin et votre dentiste si vous présentez des problèmes buccaux ou dentaires, comme des dents qui se déchaussent, des douleurs ou gonflements dentaires, un retard de cicatrisation des plaies buccales ou un écoulement buccal, car il pourrait s'agir de signes d'une ostéonécrose de la mâchoire.

Certaines personnes doivent être particulièrement prudentes lorsqu'elles utilisent Ibandronic Acid Accord. Adressez-vous à votre médecin avant de recevoir Ibandronic Acid Accord :
• Si vous avez eu ou avez des problèmes rénaux, une insuffisance rénale, ou si vous avez été dialysé, ou si vous présentez une autre maladie qui peut altérer vos reins.
• Si vous présentez un trouble du métabolisme minéral (comme un déficit en vitamine D).
• Vous devez prendre des suppléments en calcium et vitamine D pendant votre traitement par Ibandronic Acid Accord. Si vous n'êtes pas en mesure de prendre ces suppléments, vous devez en informer votre médecin.
• Si vous avez des problèmes cardiaques et que votre médecin vous a recommandé de limiter votre apport quotidien en liquides.

Des cas de réaction allergique grave, parfois d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par l'acide ibandronique par voie intraveineuse.

Si vous présentez l'un des symptômes suivants, tels qu'un essoufflement/ une difficulté à respirer, une sensation de gorge serrée, un gonflement de la langue, des vertiges, une sensation de perte de conscience, une rougeur ou un gonflement du visage, une éruption cutanée sur le corps, des nausées et des vomissements, vous devez prévenir immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère (voir rubrique 4).

Enfants et adolescents
Ibandronic Acid Accord ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Ibandronic Acid Accord
Informez votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement
Ibandronic Acid Accord est à utiliser uniquement chez les femmes ménopausées et ne doit pas être pris par les femmes susceptibles d'avoir des enfants.
Ne prenez pas Ibandronic Acid Accord si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Vous pouvez conduire des véhicules et utiliser des machines car Ibandronic Acid Accord ne devrait avoir aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Ibandronic Acid Accord contient du sodium
Ce médicament moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose (3 ml), c'est-à-dire qu'il peut être considéré comme « sans sodium ».

3. Comment recevoir Ibandronic Acid Accord ?

La posologie recommandée d'Ibandronic Acid Accord est d'une injection intraveineuse de 3mg (1 seringue pré-remplie) une fois tous les 3 mois.

Ibandronic Acid Accord doit être administré par voie intraveineuse par un médecin, ou un infirmier/ère ou un autre professionnel de santé qualifié. Ne vous administrez pas vous-même Ibandronic Acid Accord.

La solution injectable doit être administrée uniquement par voie intraveineuse. Ne pas utiliser un site d'injection autre que la veine.

Poursuite du traitement par Ibandronic Acid Accord
Afin de tirer le maximum de bénéfices de votre traitement, il est important de continuer à recevoir vos injections tous les 3 mois, aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit. Ibandronic Acid Accord peut traiter votre ostéoporose et réduire votre risque de fracture seulement si vous continuez à recevoir votre traitement, même si vous n'êtes pas en mesure de voir ou de sentir une différence. Après 5 ans de traitement par Ibandronic Acid Accord, consultez votre médecin pour savoir si vous devez continuer à recevoir Ibandronic Acid Accord.

Vous devez également prendre des suppléments en calcium et vitamine D, comme indiqué par votre médecin.

Si vous avez reçu plus de Ibandronic Acid Accord que vous n'auriez dû
Vous pouvez présenter des concentrations basses de calcium, phosphore ou magnésium dans le sang. Votre médecin peut prendre des mesures pour corriger de tels changements et peut vous donner une injection contenant ces minéraux.

Si vous oubliez une injection d'Ibandronic Acid Accord
Vous devez demander un rendez-vous à votre médecin ou à votre infirmier/ère afin qu'il ou elle vous administre Ibandronic Acid Accord aussitôt que possible. Ensuite, retournez chez votre médecin ou infirmier/ère afin qu'il ou elle vous administre votre prochaine injection trois mois après la dernière.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez un des effets indésirables graves suivants, parlez-en immédiatement à un infirmier/ère ou à un médecin – vous pouvez avoir besoin d'un traitement médical d'urgence :

Rares (touchent moins d'une personne sur 1 000) :
- démangeaisons, gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge, avec des difficultés à respirer.
- douleur et inflammation oculaire prolongées
- nouvelle douleur, faiblesse ou inconfort au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aine. Vous avez peut-être les signes précoces d'une possible fracture de l'os de la cuisse.

Très rares (touchent moins d'une personne sur 10 000)
- douleur ou plaie dans la bouche ou la mâchoire. Vous avez peut-être les signes précoces de problèmes sévères de la mâchoire (ostéonécrose (mort du tissu osseux) de la mâchoire).
- adressez-vous à votre médecin si vous avez une douleur, un écoulement et/ou une infection au niveau de l'oreille. Il pourrait s'agir de signes de lésions osseuses à l'intérieur de l'oreille.
- réaction allergique grave, pouvant mettre votre vie en danger (voir rubrique 2).
- réactions cutanées sévères

Autres effets indésirables possibles:

Fréquents (touchent moins d'une personne sur 10)
- maux de tête
- douleur à l'estomac (tel que gastrite) ou douleur abdominale, indigestion, nausées, diarrhée (selles molles) ou constipation
- douleur musculaire, articulaire ou dorsale
- sensation de fatigue et d'épuisement
- symptômes de type grippal comprenant fièvre, tremblements et frissons, sensation d'inconfort, douleur osseuse, douleurs musculaires et articulaires. Parlez-en à votre infirmier/ère ou à un médecin si l'un des effets indésirables devient plus gênant ou dure plus de quelques jours.
- éruption cutanée.

Peu fréquents (touchent moins d'une personne sur 100)
- inflammation d'une veine
- douleur ou blessure au site d'injection
- douleur osseuse
- sensation de faiblesse
- crises d'asthme
- symptômes d'un faible taux de calcium dans le sang (hypocalcémie), notamment crampes ou spasmes musculaires et/ou sensation de picotement dans les doigts ou autour de la bouche.

Rares (touchent moins d'une personne sur 1 000) :

● urticaire

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ibandronic Acid Accord ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur la seringue après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

La personne pratiquant l'injection devra jeter toute solution non utilisée et mettre la seringue et l'aiguille usagées dans un récipient prévu à cet effet.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ibandronic Acid Accord

- Une seringue préremplie de 3 ml de solution contient 3 mg d'acide ibandronique (sous forme de monohydrate de sodium).
  Chaque ml de solution contient 1 mg d'acide ibandronique.
- Les autres composants sont chlorure de sodium, acide acétique, acétate de sodium trihydraté et eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce qu'Ibandronic Acid Accord et contenu de l'emballage extérieur

Ibandronic Acid Accord 3 mg solution injectable en seringue pré-remplie est une solution incolore et limpide. Chaque seringue pré-remplie contient 3 ml de solution. Ibandronic Acid Accord est présenté en boîtes de 1 seringue pré-remplie + 1 aiguille ou de 4 seringues pré-remplies + 4 aiguilles.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant
Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espagne
Fabricant
Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Pologne

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Veuillez vous référer au résumé des caractéristiques du produit pour plus d'information.

Administration d'Ibandronic Acid Accord 3mg solution injectable en seringue pré-remplie :

Ibandronic Acid Accord 3mg solution injectable en seringue pré-remplie doit être injecté par voie intraveineuse en 15 à 30 secondes.

La solution est irritante, en conséquence il est important de respecter strictement l'administration par voie intraveineuse. Si vous injectez accidentellement dans les tissus autour de la veine, les patients peuvent présenter une irritation, une douleur et une inflammation locales au site d'injection.

Ibandronic Acid Accord 3mg solution injectable en seringue pré-remplie **ne doit pas** être mélangé à des solutions contenant du calcium (comme la solution de Ringer-Lactate, l'héparine calcique) ou d'autres médicaments administrés par voie intraveineuse. Lorsqu'Ibandronic Acid Accord 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%).

Dose oubliée

En cas d'oubli, l'injection doit être pratiquée dès que possible. Les injections suivantes devront ensuite être planifiées tous les 3 mois à compter de la date de la dernière injection.

Surdosage

On ne dispose pas d'informations spécifiques sur la conduite à tenir en cas de surdosage par Ibandronic Acid Accord.

D'après les connaissances acquises sur cette classe médicamenteuse, un surdosage par voie intraveineuse peut conduire à une hypocalcémie, une hypophosphatémie et une hypomagnésémie, qui peuvent entraîner une paresthésie. Dans des cas graves, la perfusion intraveineuse de doses appropriées de gluconate de calcium, de potassium ou phosphate de sodium, et de sulfate de magnésium peut s'avérer nécessaire.

Conseil d'ordre général

Comme les autres bisphosphonates injectables, Ibandronic Acid Accord 3mg solution injectable en seringue pré-remplie peut entraîner une diminution transitoire du taux de calcium sérique.

L'hypocalcémie et les autres troubles du métabolisme phosphocalcique doivent être évalués et efficacement traités avant de débuter le traitement par Ibandronic Acid Accord. Toutes les patientes doivent recevoir des suppléments en calcium et vitamine D.

Les patientes présentant une maladie concomitante ou prenant des médicaments susceptibles d'entraîner des effets rénaux, doivent être régulièrement surveillées pendant le traitement.

La seringue, l'aiguille et la solution injectable non utilisée doivent être éliminées conformément à la réglementation en vigueur.