ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Acide Ibandronique Teva 50 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg d'acide ibandronique (sous forme de sel sodique monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Comprimés pelliculés de couleur blanche, biconvexe, en forme de gélule, gravés « 50 » sur une face et l'autre face étant lisse.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Acide Ibandronique Teva est indiqué chez les adultes pour la prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, complications osseuses nécessitant une radiothérapie ou une chirurgie) chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie
La dose recommandée est de 1 comprimé pelliculé à 50 mg une fois par jour.

Populations particulières
Insuffisance hépatique
Aucune modification de la posologie n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale
Aucune modification de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ($50 \leq CLcr < 80$ mL/min).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ($30 \leq CLcr < 50$ mL/min), une modification de posologie à un comprimé pelliculé de 50 mg tous les deux jours est recommandée (voir rubrique 5.2).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ($CLcr < 30$ mL/min), la dose recommandée est d'un comprimé pelliculé de 50 mg une fois par semaine.
Se reporter au mode d'administration décrit ci-dessus.

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

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité d'Acide ibandronique Teva 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 orale.

Les comprimés d'Acide ibandronique Teva doivent être pris à jeun le matin (après un jeûne d'au moins 6 heures) et avant la première prise d'aliments ou de boissons de la journée. La prise de médicament ou de supplément (y compris le calcium) doit être évitée avant la prise des comprimés d'Acide ibandronique Teva. Le jeûne doit être poursuivi au moins 30 minutes après la prise du comprimé. De l''eau peu minéralisée peut être prise à tout moment au cours du traitement par Acide ibandronique Teva (voir la rubrique 4.5). Une eau avec une forte concentration en calcium ne doit pas être utilisée. En cas de doute sur un niveau potentiellement élevé de calcium dans l'eau du robinet (eau calcaire), il est conseillé d'utiliser de l'eau en bouteille faiblement minéralisée.

- Les comprimés doivent être avalés entiers avec un grand verre d'eau peu minéralisée (180 à 240 mL), le patient se tenant droit, en position assise ou debout.

- Les patients ne doivent pas s'allonger au cours des 60 minutes qui suivent la prise d'Acide ibandronique Teva.

- Les patients ne doivent pas mâcher, sucer ou écraser le comprimé en raison du risque potentiel d'ulcérations oropharyngées.

- L'eau peu minéralisée est la seule boisson qui peut être prise avec Acide ibandronique Teva.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'acide ibandronique ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Hypocalcémie
- Anomalies de l'oesophage ralentissant le transit oesophagien, telles qu'une sténose ou une achalasie
- Incapacité à rester en position droite (assise ou debout) pendant au moins 60 minutes

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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 par Acide ibandronique Teva. 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.

Irritation gastro-intestinale
Les bisphosphonates administrés oralement peuvent entraîner une irritation localisée de la muqueuse gastro-intestinale supérieure. Compte-tenu de ces effets irritants possibles et d'un potentiel d'aggravation de la maladie, la prudence est recommandée lorsque Acide ibandronique Teva est administré chez des patients présentant des problèmes actifs du tractus gastro-intestinal haut (i.e. oesophage de Barrett, dysphagie, autres maladies oesophagiennes, gastrite, duodénite ou ulcères).

Des effets indésirables tels qu'oesophagites, ulcères oesophagiens et érosions de l'oesophage, ont été rapportés chez des patients recevant un traitement par bisphosphonates oraux. Dans certains cas, ces effets indésirables ont été sévères et ont nécessité une hospitalisation, avec rarement des saignements ou compliqués par une sténose ou une perforation oesophagienne. Le risque d'effets indésirables oesophagiens sévères semble être plus grand chez des patients qui ne respectent pas les instructions de prise du comprimé et/ou qui continuent de prendre des bisphosphonates oraux après avoir développé

des symptômes suggérant une irritation oesophagienne. Les patients doivent être particulièrement attentifs et être capables de respecter les instructions pour la prise du comprimé (voir rubrique 4.2). Les médecins doivent être vigilants quant à l'existence de signes ou symptômes indiquant une possible réaction oesophagienne. Ils doivent donner comme instruction aux patients d'arrêter le traitement par Acide ibandronique Teva et de consulter s'ils présentent une dysphagie, une odynophagie, une douleur rétrosternale, ou si des brûlures épigastriques apparaissent ou s'aggravent.

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

Acide acétylsalicylique et AINS
Comme l'acide acétylsalicylique, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les bisphosphonates peuvent provoquer une irritation gastro-intestinale, la prudence sera de mise lors d'une administration concomitante.

Ostéonécrose de la mâchoire
Depuis la commercialisation, des ostéonécroses de la mâchoire (ONM) ont été très rarement rapportées chez les patients recevant Acide ibandronique Teva dans des indications en oncologie (voir rubrique 4.8).

L'instauration du traitement ou d'un nouveau cycle de traitement doit être retardée chez les patients présentant des lésions des tissus mous non cicatrisées dans la bouche.

Un examen bucco-dentaire avec des soins dentaires préventifs et une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque sont recommandés avant d'initier un traitement par Acide ibandronique Teva chez les patients présentant des facteurs de risque.

Les facteurs de risque suivants doivent être pris en considération lors de l'évaluation du risque de développer une ONM chez un patient :
- Puissance d'action du médicament inhibiteur de la résorption osseuse (risque plus élevé lorsque la molécule est puissante), voie d'administration (risque plus élevé lors d'une administration parentérale) et dose cumulée de traitement inhibiteur de la résorption osseuse.
- Cancer, présence de comorbidités (telles qu'anémie, coagulopathies, infection), tabagisme.
- Traitements concomitants : corticoïdes, chimiothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse, radiothérapie de la tête et du cou.
- Mauvaise hygiène bucco-dentaire, maladie parodontale, prothèses dentaires mal ajustées, antécédents de maladie dentaire, interventions dentaires invasives telles que les extractions dentaires.

Tous les patients doivent être encouragés à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire, à effectuer des contrôles dentaires réguliers et à signaler immédiatement tout symptôme tel que mobilité dentaire, douleur ou gonflement, non-cicatrisation de plaies ou écoulement au cours d'un traitement par Acide ibandronique Teva. Pendant la durée du traitement, les interventions dentaires invasives doivent être effectuées avec prudence et à distance de l'administration d'Acide ibandronique Teva.

La prise en charge des patients qui développent une ONM doit être mise en place en étroite collaboration entre le médecin traitant et un dentiste, stomatologue ou chirurgien maxillo-facial ayant une expertise dans l'ONM. Une interruption temporaire du traitement par Acide ibandronique Teva doit être envisagée jusqu'à résolution complète de l'ONM et réduction des facteurs de risque lorsque cela est possible.

Ostéonécrose du conduit auditif externe
L'ostéonécrose du conduit auditif externe a été rapportée avec les bisphosphonates, surtout en association avec une thérapie à long terme. Les facteurs de risque possibles de l'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou des facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité de survenue d'une ostéonécrose

du conduit auditif externe doit être envisagée chez les patients recevant des bisphosphonates qui présentent des symptômes auditifs, notamment des infections chroniques de l'oreille.

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

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

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

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

Fonction rénale
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 Acide ibandronique Teva.

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

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

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

Interactions avec les aliments
Les produits contenant du calcium et d'autres cations polyvalents (comme l'aluminium, le magnésium, le fer), y compris le lait et les aliments, sont susceptibles d'interférer avec l'absorption des comprimés d'Acide ibandronique Teva. Par conséquent, la prise de ces produits et des aliments doit être évitée au moins pendant les 30 minutes qui suivent l'administration du comprimé.

La biodisponibilité a été réduite d'environ 75 % lorsque les comprimés d'acide ibandronique ont été administrés 2 heures après un repas standard. Par conséquent, les comprimés doivent être pris à jeun le matin (après un jeûne d'au moins 6 heures) et le jeûne doit être poursuivi au moins 30 minutes après la prise du comprimé (voir rubrique 4.2).

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

Antagonistes des récepteurs H_2 et autres médicaments pouvant augmenter le pH gastrique.
Chez des volontaires sains de sexe masculin et chez des femmes ménopausées, la ranitidine administrée par voie intraveineuse a augmenté la biodisponibilité de l'acide ibandronique d'environ 20 % (ce qui est dans les limites de variabilité normale de la biodisponibilité de l'acide ibandronique), probablement du fait d'une réduction de l'acidité gastrique. Toutefois, aucune modification de la posologie n'est nécessaire lorsque Acide ibandronique Teva est administré avec des antagonistes des récepteurs H2 ou des médicaments qui élèvent le pH gastrique.

Acide acétylsalicylique et AINS
Comme l'acide acétylsalicylique, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les bisphosphonates peuvent provoquer une irritation gastro-intestinale, la prudence sera de mise lors d'une administration concomitante (voir rubrique 4.4).

Aminosides
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 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
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. Par conséquent, Acide ibandronique Teva 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. Acide ibandronique Teva ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

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

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

Compte tenu du profil pharmacocinétique, pharmacodynamique et des effets indésirables rapportés, on s'attend à ce qu'Acide ibandronique Teva n'ait aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Les effets indésirables rapportés les plus graves sont réaction/choc anaphylactique, fractures atypiques du fémur, ostéonécrose de la mâchoire, irritation gastro-intestinale et inflammation oculaire (voir

paragraphe « Description des effets indésirables sélectionnés » et rubrique 4.4). Le traitement a été le plus fréquemment associé à une calcémie abaissée jusqu'à des valeurs inférieures à la normale (hypocalcémie), suivi de dyspepsie.

Liste des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables issus de 2 études pivots de phase III (prévention des complications osseuses chez les patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses: 286 patients traités par l'acide ibandronique administré oralement), et de l'expérience depuis la commercialisation.

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 rapportées lors de l'administration per os d'acide ibandronique

Classes de systèmes d'organes	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Très rare**	**Fréquence indéterminée**
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie			
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité †, bronchospasme†, œdème de Quincke†, réaction /choc anaphylactique†*	Exacerbation d'asthme
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypocalcémie*				
Affections du système nerveux		Paresthésie, dysgeusie (altération du goût)			
Affections oculaires			Inflammation oculaire †*		
Affections gastro-intestinales	Oesophagite, douleurs abdominales, dyspepsie, nausée	Hémorragie, ulcère duodénal, gastrite, dysphagie, sécheresse de la bouche			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit		Syndrome de Stevens-Johnson†, érythème polymorphe†, dermatite bulleuse†	

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires †	Ostéonécrose de la mâchoire†*, ostéonécrose du conduit auditif externe (effet de classe des bisphosphonates)†	Fractures atypiques des os longs autres que le fémur
Affections du rein et des voies urinaires		Urémie			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Douleur thoracique, syndrome pseudo-grippal, malaise, douleur			
Investigations		augmentation du taux d'hormone parathyroïdienne			

* Se reporter aux informations complémentaires ci-dessous
† Identifié 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.

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

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

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

On ne dispose pas d'informations spécifiques sur la conduite à tenir en cas de surdosage par Acide ibandronique Teva. Cependant, un surdosage par voie orale peut conduire à des effets indésirables au niveau de la partie haute du tube digestif, tels que embarras gastrique, brûlures épigastriques, oesophagite, gastrite ou ulcère. Du lait ou des antiacides doivent être administrés pour chélater Acide ibandronique Teva. En raison du risque d'irritation oesophagienne, il faut éviter d'induire des vomissements et le patient doit rester en position droite (assis ou debout).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour le traitement des maladies osseuses, bisphosphonate, Code ATC : M05B A 06

L'acide ibandronique appartient à la classe des 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.

Les études cliniques conduites chez des patients atteints 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 patients atteints de cancer du sein et de métastases osseuses par l'acide ibandronique 50 mg a été évaluée dans deux essais de phase III, randomisés, contrôlés 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 (277 patientes) soit acide ibandronique 50 mg (287 patientes). Les résultats de ces essais sont résumés ci-dessous.

Critère principal d'efficacité
Le principal critère de jugement des essais 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 pour chaque période de 12 semaines. Les données poolées de ces études ont mis en évidence un avantage significatif de l'acide ibandronique 50 mg *per os* par rapport au placebo en termes de réduction des SRE, mesurée d'après le SMPR (p = 0,041). Le risque de survenue d'un SRE a également été diminué de 38 % chez les patientes traitées par l'acide ibandronique comparé au placebo (risque relatif : 0,62 ; p = 0,003).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=277	Acide ibandronic 50 mg n=287	Valeur de p
SMPR (par patiente-année)	1,15	0,99	p=0,041
SRE relatif de SRE	-	0,62	p=0,003

Critères secondaires d'efficacité
Par comparaison au placebo, l'acide ibandronique 50 mg 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 comparativement au placebo. La détérioration de la qualité de vie et de l'incidence de performance selon la classification OMS a été significativement inférieure chez les patientes traitées par acide ibandronique comparé aux patientes sous placebo. Les concentrations urinaires du CTx (télopeptide C-terminal libéré par le collagène de Type I), un marqueur de la résorption osseuse, ont significativement diminué dans le groupe acide ibandronique par rapport au groupe placebo. Cette réduction des taux urinaires de CTx a été significativement corrélée au principal critère d'efficacité, le SMPR (Kendall-tau-b (p < 0,001)). 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

	Placebo n=277	Acide ibandronique 50 mg n=287	Valeur de p
Douleur osseuse *	0.20	-0.10	p=0.001
Consommation d'antalgiques *	0.85	0.60	p=0.019
Qualité de vie *	-26.8	-8.3	p=0.032
Incidence de performance OMS *	0.54	0.33	p=0.008
CTx urinaire **	10.95	-77.32	p=0.001

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

Population pédiatrique (voir rubriques 4.2 et 5.2)

La sécurité et l'efficacité d'Acide ibandronique Teva 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

Absorption
L'absorption de l'acide ibandronique au niveau de la partie haute du tube digestif est rapide après administration orale. Les concentrations plasmatiques maximales observées ont été atteintes en 0,5 à 2 heures (médiane 1 heure) chez le sujet à jeun et la biodisponibilité absolue a été d'environ 0,6 %. L'absorption est diminuée lorsque le produit est pris avec des aliments ou des boissons (autres que l'eau peu minéralisée). La biodisponibilité est réduite d'environ 90 % quand l'acide ibandronique est administré avec un petit déjeuner standard, par comparaison à la biodisponibilité observée chez les sujets à jeun. Lorsqu'il est administré 30 minutes avant un repas, la réduction de la biodisponibilité est approximativement de 30 %. La biodisponibilité n'est pas significativement réduite si l'acide ibandronique est pris 60 minutes avant un repas.

La biodisponibilité a été réduite d'environ 75 % lorsque les comprimés d'acide ibandronique ont été administrés 2 heures après un repas standard. Par conséquent, les comprimés doivent être pris à jeun le matin (après un jeûne d'au moins 6 heures) et le jeûne doit être poursuivi au moins 30 minutes après la prise du comprimé (voir rubrique 4.2).

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

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.

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.

<u>Pharmacocinétique chez les populations particulières</u>

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 des insuffisants rénaux sévères (CLcr < 30 mL/min) ayant reçu quotidiennement 10 mg d'acide ibandronique per os pendant 21 jours, les concentrations plasmatiques ont été 2 à 3 fois plus élevées que chez des sujets à fonction rénale normale (CLcr ≥ 80 mL/min). La clairance totale de l'acide ibandronique a été réduite à 44 mL/min chez les insuffisants rénaux sévères comparée à 129 mL/min chez les sujets à fonction rénale normale. Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (50 ≤ CLcr < 80 mL/min). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (30 ≤ CLcr < 50 mL/min) ou sévère (CLcr < 30 mL/min), une modification de posologie est recommandée (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, une 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 foetal direct ni effet tératogène de l'acide ibandronique chez le rat et le lapin traités par voie intraveineuse ou voie orale. Lors des études de reproduction menées chez le rat par voie orale, les effets sur la fertilité 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 fertilité 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

Noyau du comprimé :
Cellulose microcristalline
Povidone K-30
Crospovidone (type A)
Silice colloidale anhydre
Acide stéarique

Pelliculage du comprimé :
Opadry blanc YS-1-7003:
Dioxide de titane (E 171)
Hypromellose
Macrogol 400
Polysorbate 80

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes PVC/Aclar/PVC – Aluminium. Boite de 28 ou 84 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
The Netherlands

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

EU/1/10/642/001	28 comprimés pelliculés en plaquettes PVC/Aclar/PVC-Aluminium en boites de carton
EU/1/10/642/002	84 comprimés pelliculés en plaquettes PVC/Aclar/PVC-Aluminium en boites de carton

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

Date de première autorisation : 17 septembre 2010.
Date du dernier renouvellement : 25 juin 2015.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Acide ibandronique Teva 150 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Comprimés pelliculés de couleur blanche, biconvexe, en forme de gélule, gravés « I150 » sur une face et l'autre face étant lisse.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

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

En cas d'oubli de la dose mensuelle, il faut avertir la patiente de prendre un comprimé d'Acide ibandronique Teva 150 mg le lendemain matin du jour où l'oubli est constaté, sauf si l'intervalle avant la prise suivante est de moins de 7 jours. La patiente reviendra ensuite à son rythme mensuel d'administration, aux dates initialement prévues. Si l'intervalle avant la prise suivante est de moins de 7 jours, la patiente attendra la date de la prise suivante puis poursuivra son rythme mensuel d'administration, aux dates prévues. La patiente ne doit pas prendre deux comprimés la même semaine.

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

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

Populations particulières

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

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

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

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

Population pédiatrique
Il n'existe pas d'utilisation justifiée d'Acide ibandronique Teva chez les enfants âgés de moins de 18 ans, et Acide ibandronique Teva n'a pas été étudié en pédiatrie dans cette population (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Mode d'administration
Voie orale.

- Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau (180 à 240 mL), la patiente se tenant droite, en position assise ou debout. Une eau avec une forte concentration en calcium ne doit pas être utilisée. En cas de doute sur un niveau potentiellement élevé de calcium dans l'eau du robinet (eau calcaire), il est conseillé d'utiliser de l'eau en bouteille faiblement minéralisée.
- Les patientes ne doivent pas s'allonger pendant 1 heure après la prise d'Acide ibandronique Teva.
- L'eau est la seule boisson pouvant être prise avec Acide ibandronique Teva.
- Les patientes ne doivent pas mâcher ou sucer le comprimé en raison du risque potentiel d'ulcérations oropharyngées.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'acide ibandronique ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Hypocalcémie
- Anomalies de l'œsophage ralentissant le transit oesophagien, telles qu'une sténose ou une achalasie
- Incapacité à rester en position droite (assise ou debout) pendant au moins 60 minutes

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypocalcémie
L'hypocalcémie préexistante doit être corrigée avant de débuter le traitement par Acide ibandronique Teva. Les autres troubles du métabolisme osseux et minéral doivent aussi être efficacement traités. Il est important d'assurer à toutes les patientes des apports adéquats en calcium et en vitamine D.

Irritations gastro-intestinales
Les bisphosphonates administrés oralement peuvent entraîner une irritation localisée de la muqueuse gastro-intestinale supérieure. Compte-tenu de ces effets irritants possibles et d'un potentiel d'aggravation de la maladie, la prudence est recommandée lorsque Acide ibandronique Teva est administré chez des patientes présentant des problèmes actifs du tractus gastro-intestinal haut (i.e. oesophage de Barrett, dysphagie, autres maladies oesophagiennes, gastrite, duodénite ou ulcères). Des effets indésirables tels qu'oesophagites, ulcères oesophagiens et érosions de l'oesophage, ont été rapportés chez des patientes recevant un traitement par bisphosphonates oraux. Dans certains cas, ces effets indésirables ont été sévères et ont nécessité une hospitalisation, avec rarement des saignements ou compliqués par une sténose ou une perforation oesophagienne. Le risque d'effets indésirables

oesophagiens sévères semble être plus grand chez des patientes qui ne respectent pas les instructions de prise du comprimé et/ou qui continuent de prendre des bisphosphonates oraux après avoir développé des symptômes suggérant une irritation oesophagienne. Les patientes doivent être particulièrement attentifs et être capables de respecter les instructions pour la prise du comprimé (voir rubrique 4.2).
Les médecins doivent être vigilants quant à l'existence de signes ou symptômes indiquant une possible réaction oesophagienne. Ils doivent donner comme instruction aux patients d'arrêter le traitement par Acide ibandronique Teva et de consulter s'ils présentent une dysphagie, une odynophagie, une douleur rétrosternale, ou si des brûlures épigastriques apparaissent ou s'aggravent.

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

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les bisphosphonates étant tous deux associés à une irritation gastro-intestinale, la prudence sera de mise en cas d'administration concomitante.

Ostéonécrose de la mâchoire
Depuis la commercialisation, des ostéonécroses de la mâchoire (ONM) ont été très rarement rapportées chez les patients recevant Acide ibandronique Teva pour ostéoporose (voir rubrique 4.8).

L'instauration du traitement ou d'un nouveau cycle de traitement doit être retardée chez les patients présentant des lésions des tissus mous non cicatrisées dans la bouche.

Un examen bucco-dentaire avec des soins dentaires préventifs et une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque sont recommandés avant d'initier un traitement par Acide ibandronique Teva chez les patients présentant des facteurs de risque.

Les facteurs de risque suivants doivent être pris en considération lors de l'évaluation du risque de développer une ONM chez un patient :
- Puissance d'action du médicament inhibiteur de la résorption osseuse (risque plus élevé lorsque la molécule est puissante), voie d'administration (risque plus élevé lors d'une administration parentérale) et dose cumulée de traitement inhibiteur de la résorption osseuse.
- Cancer, présence de comorbidités (telles qu'anémie, coagulopathies, infection), tabagisme.
- Traitements concomitants : corticoïdes, chimiothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse, radiothérapie de la tête et du cou.
- Mauvaise hygiène bucco-dentaire, maladie parodontale, prothèses dentaires mal ajustées, antécédents de maladie dentaire, interventions dentaires invasives telles que les extractions dentaires.

Tous les patients doivent être encouragés à maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire, à effectuer des contrôles dentaires réguliers et à signaler immédiatement tout symptôme tel que mobilité dentaire, douleur ou gonflement, non-cicatrisation de plaies ou écoulement au cours d'un traitement par Acide ibandronique Teva. Pendant la durée du traitement, les interventions dentaires invasives doivent être effectuées avec prudence et à distance de l'administration d'Acide ibandronique Teva.

La prise en charge des patients qui développent une ONM doit être mise en place en étroite collaboration entre le médecin traitant et un dentiste, stomatologue ou chirurgien maxillo-facial ayant une expertise dans l'ONM. Une interruption temporaire du traitement par Acide ibandronique Teva doit être envisagée jusqu'à résolution complète de l'ONM et réduction des facteurs de risque lorsque cela est possible.

Ostéonécrose du conduit auditif externe
L'ostéonécrose du conduit auditif externe a été rapportée avec les bisphosphonates, surtout en association avec une thérapie à long terme. Les facteurs de risque possibles de l'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou des facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité de survenue d'une ostéonécrose

du conduit auditif externe doit être envisagée chez les patients recevant des bisphosphonates qui présentent des symptômes auditifs, notamment des infections chroniques de l'oreille.

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

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

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

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

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

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

Interactions avec les aliments

La biodisponibilité orale de l'acide ibandronique est généralement réduite en présence d'aliments. En particulier, les produits contenant du calcium y compris le lait et d'autres cations polyvalents (comme l'aluminium, le magnésium, le fer), sont susceptibles d'interférer avec l'absorption de Acide ibandronique Teva, comme cela a été observé dans les études chez l'animal. Par conséquent, les patientes doivent être à jeun depuis au moins 6 heures lorsqu'elles prennent Acide ibandronique Teva et elles doivent rester à jeun pendant 1 heure après la prise d'Acide ibandronique Teva (voir rubrique 4.2).

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

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

Acide acétylsalicylique et AINS
L'acide acétylsalicylique, les Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) et les bisphosphonates étant associés à une irritation gastro-intestinale, une attention particulière doit être apportée en cas d'administration concomitante (voir rubrique 4.4).

Antihistaminiques (H2) ou inhibiteurs de la pompe à protons
Dans l'étude BM 16549 comparant la prise d'acide ibandronique fois par jour et une fois par mois, sur plus des 1500 patientes incluses, respectivement 14 % et 18 % des patientes étaient sous antihistaminiques (H2) ou inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) après un an et deux ans de traitement. Chez ces patientes, la fréquence des troubles digestifs hauts a été similaire chez les patientes traitées par acide ibandronique 150 mg une fois par mois et chez celles recevant de l'acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour.

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Acide ibandronique Teva 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. Par conséquent, Acide ibandronique Teva 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. Acide ibandronique Teva ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

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

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

Compte tenu du profil pharmacocinétique, pharmacodynamique et des effets indésirables rapportés, on s'attend à ce qu'Acide ibandronique Teva n'ait aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
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 BM 16549, étude effectuée sur deux ans dans l'ostéoporose post-ménopausique, la tolérance globale de l'acide ibandronique 150 mg une fois par mois a été similaire à celle de l'acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour. Le pourcentage de patientes ayant présenté un effet indésirable a été respectivement à un an et deux ans de 22,7 % et 25,0 % sous acide ibandronique 150 mg une fois par 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 acide ibandronique 150 mg une fois par mois ou par l'acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour dans les études de phase III BM 16549 et MF 4411 et depuis la commercialisation.

Système organe classe	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Très rare**	**Fréquence indéterminé**
Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité	Réaction/choc anaphylactique *†	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypocalcémie †			

Affections du système nerveux	Céphalées	Sensation vertigineuse			
Affections oculaires			Inflammation oculaire*†		
Affections gastro-intestinales*	Œsophagite, gastrite, reflux gastro-oesophagien, dyspepsie, diarrhées, douleurs abdominales, nausées	Œsophagites incluant ulcérations ou sténoses de l'œsophage et dysphagie, vomissements, flatulences	Duodénite		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée		Angio-œdème, œdème de la face, urticaire	Syndrome de Stevens-Johnson†, érythème polymorphe†, dermatite bulleuse†	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies, myalgies, douleurs musculo-squelettiques, crampe musculaire, raideur musculaire	Douleurs dorsales	Fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires †	Ostéonécrose de la mâchoire*†, ostéonécrose du conduit auditif externe (effet de classe des bisphosphonates)†	Fractures atypiques des os longs autres que le fémur
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Syndrome pseudo-grippal*	Fatigue			

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

Description des effets indésirables sélectionnés

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

Syndrome pseudo-grippal
Le syndrome pseudo-grippal inclut des effets tels que myalgies, arthralgies, fièvre, frissons, fatigue, nausées, perte d'appétit ou douleurs osseuses.

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

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

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

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

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

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS 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)).

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

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

Acide ibandronique 150 mg une fois par mois

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

Tableau 2 : Augmentation moyenne par rapport à la valeur initiale de la DMO du col du fémur et du trochanter à un an (analyse principale) et à deux ans (population per-protocole) dans l'étude BM 16549.

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

Col du fémur	1,7 [1,3 ; 2,1]	2,2 [1,9 ; 2,6]	1,9 [1,4 ; 2,4]	3,1 [2,7 ; 3,6]
Trochanter	3,2 [2,8 ; 3,7]	4,6 [4,2 ; 5,1]	4,0 [3,5 ; 4,5]	6,2 [5,7 ; 6,7]

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

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

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

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

Marqueurs biochimiques du remodelage osseux

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

A un an, 83,5 % (p=0,006) des patientes sous acide ibandronique 150 mg une fois par mois ont été définies comme répondeurs versus 73,9 % des patientes sous acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour. A deux ans, 78,7 % (p=0,002) et 65,6 % des patientes ont été répondeurs respectivement dans les groupes 150 mg une fois par mois et 2,5 mg une fois par jour.

Compte tenu des résultats de l’étude BM 16549, l’acide ibandronique 150 mg une fois par mois peut être considéré comme étant au moins aussi efficace que l’acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour pour réduire le risque de fractures.

Acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour

Une diminution statistiquement significative et cliniquement pertinente de l’incidence des nouvelles fractures vertébrales radiographiques morphométriques et fractures vertébrales cliniques a été démontrée au cours de l'étude anti-fracturaire, initiale, randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo, d’une durée de 3 ans (MF 4411) (Tableau 3). Dans cette étude, deux schémas posologiques par voie orale de l’acide ibandronique ont été évalués : 2,5 mg une fois par jour et à titre exploratoire le schéma 20 mg intermittent. L’acide ibandronique a été administré 60 minutes avant l’absorption des premiers aliments ou boissons de la journée (période de jeûne après la prise). L’étude a inclus des femmes âgées de 55 à 80 ans, ménopausées depuis au moins 5 ans, qui avaient une DMO au rachis lombaire de 2 à 5 écarts-types au-dessous de la valeur moyenne d’une population non ménopausée (T-score) au niveau d’au moins une vertèbre [L1-L4] et qui avaient un antécédent d'une à quatre fractures vertébrales. Toutes les patientes ont reçu 500 mg de calcium et 400 UI de vitamine D par jour. L’efficacité a été évaluée chez 2928 patientes. L’acide ibandronique, à la posologie de 2,5 mg par jour,

a permis d'obtenir une réduction statistiquement significative et cliniquement pertinente de l'incidence de nouvelles fractures vertébrales. A cette posologie, la survenue de nouvelles fractures vertébrales radiologiques a été réduite de 62 % (p=0,0001) à la fin de la 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 % (p=0,011). Le puissant effet sur les fractures vertébrales a été confirmé par une diminution statistiquement significative de la réduction de la taille, par comparaison au placebo (p<0,0001).

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

	Placebo (N = 974)	Acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour (N = 977)
Réduction du risque relatif de nouvelles fractures vertébrales morphométriques		62 % [40,9 ; 75,1]
Incidence 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. La réduction du risque de fracture vertébrale était cohérente avec celle observée dans la population totale.

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

	Placebo (N=587)	Acide ibandronique 2,5 mg une fois par jour (N=575)
Réduction du risque relatif de nouvelles fractures vertébrales morphométriques		59 % [34,5 ; 74,3]
Incidence 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 MF 4411, il n'a pas été observé de réduction pour les fractures non vertébrales, cependant la forme quotidienne d'acide ibandronique s'est avérée efficace dans une

sous- population à haut risque (T-score < -3 pour la DMO au col du fémur), où il a été observé une réduction de 69 % du risque de fracture non vertébrale.

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

L'augmentation sur trois ans de la DMO lombaire a été de 5,3 % par comparaison au placebo et de 6,5 % par comparaison à la valeur initiale. Au niveau de la hanche, les augmentations par comparaison à la valeur initiale ont été de 2,8 % pour le col du fémur, 3,4 % pour la hanche totale et 5,5 % pour le trochanter. 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 3-6 mois. Une réduction cliniquement significative de 50 % des marqueurs biochimiques de la résorption osseuse a été observée dès le premier mois du traitement par l'acide ibandronique 2,5 mg. Après l'arrêt du traitement, il se produit un retour aux valeurs élevées, observées avant traitement, liées à la résorption osseuse importante qui accompagne l'ostéoporose post-ménopausique. L'analyse histologique des biopsies osseuses réalisées après deux et trois ans de traitement chez des femmes ménopausées a montré un os de qualité normale sans défaut de minéralisation.

Population pédiatrique (voir rubriques 4.2 et 5.2)
Acide ibandronique Teva n'a pas été étudié dans la population pédiatrique, en conséquence aucune donnée d'efficacité et de sécurité 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.

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

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

rein. La fraction non absorbée de l'acide ibandronique est éliminée sous forme inchangée dans les fèces.

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

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

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

Pharmacocinétique 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
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.

Comme observé lors de l'étude BM 16549 au cours de laquelle la majorité des patientes était atteinte d'insuffisance rénale légère à modérée, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine supérieure ou égale à 30 mL/min).

Chez des insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min) ayant reçu quotidiennement 10 mg d'acide ibandronique *per os* pendant 21 jours, les concentrations plasmatiques ont été 2 à 3 fois plus élevées que chez des sujets à fonction rénale normale et la clairance totale de l'acide ibandronique a été de 44 mL/min. Après administration intraveineuse de 0,5 mg, les valeurs de la clairance totale, de la clairance rénale et de la clairance non rénale ont été respectivement réduites de 67 %, 77 % et 50 % chez les insuffisants rénaux sévères, mais cette augmentation de l'exposition ne s'est pas accompagnée d'une réduction de la tolérance. En raison d'une expérience clinique limitée, l'administration d'acide ibandronique n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.2 et 4.4). La pharmacocinétique de l'acide ibandronique n'a pas été évaluée chez des patients présentant une insuffisance rénale à un stade terminal traitée par d'autres moyens que l'hémodialyse. La pharmacocinétique de l'acide ibandronique chez ces patients étant inconnue, celui-ci ne doit pas être utilisé chez ces patients.

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

Population pédiatrique (voir rubriques 4.2 et 5.1)
Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'acide ibandronique chez ces patients.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

Toxicité de la reproduction :
Il n'a été mis en évidence ni effet toxique foetal direct ni effet tératogène de l'acide ibandronique chez le rat et le lapin traités par voie orale. 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. Chez le rat, il n'existait pas d'effets indésirables sur le développement de la génération F1 à un niveau d'exposition correspondant à au moins 35 fois l'exposition chez l'homme. Les effets indésirables de l'acide ibandronique dans les études de reproduction chez le rat ont été ceux observés avec la classe des bisphosphonates. Ils incluent une réduction du nombre des sites d'implantation, une interférence avec la mise bas (dystocie) et une augmentation des anomalies viscérales (syndrome de la jonction pyélo-urétérale).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :
Cellulose microcristalline
Povidone K-30
Crospovidone (type A)
Silice colloidale anhydre
Acide stéarique

Pelliculage :
Opadry blanc YS-1-7003:
Dioxide de titane (E 171)
Hypromellose
Macrogol 400
Polysorbate 80

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes PVC/Aclar/PVC – Aluminium. Boite de 1 ou 3 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
The Netherlands

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

EU/1/10/642/003	1 comprimé pelliculé en plaquette PVC/Aclar/PVC-Aluminium en boites de carton
EU/1/10/642/004	3 comprimés pelliculés en plaquette PVC/Aclar/PVC-Aluminium en boites de carton

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

Date de première autorisation : 17 septembre 2010
Date du dernier renouvellement : 25 juin 2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

A. FABRICANTS RESPONSABLES 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. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen,
Hongrie

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29/305
747 70 Opava-Komarov
Republique Tchèque

Teva Operations Poland Sp.z o.o
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Pologne

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

Acide ibandronique Teva 50 mg : Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

Acide ibandronique Teva 150 mg : Médicament soumis à prescription médicale.

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

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs 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 EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Sans objet.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Acide ibandronique Teva 50 mg, comprimé pelliculé
acide ibandronique

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

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg d'acide ibandronique (sous forme de sel sodique monohydraté).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé.

28 comprimés pelliculés.
84 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ne pas sucer, mâcher ou écraser les comprimés.

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
The Netherlands

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

EU/1/10/642/001 28 comprimés pelliculés
EU/1/10/642/002 84 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Acide ibandronique Teva 50 mg, comprimé pelliculé

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 PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Acide ibandronique Teva 50 mg, comprimé pelliculé
acide ibandronique

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Teva B.V.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lun.
Mar.
Mer.
Jeu.
Ven.
Sam.
Dim.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Acide ibandronique Teva 150 mg, comprimé pelliculé
acide ibandronique

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé.

1 comprimé pelliculé.
3 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ne pas sucer, mâcher ou écraser les comprimés.
1 comprimé une fois par mois.
Veuillez noter la date de prise du comprimé.
1er mois __/__/__
2ème mois __/__/__
3ème mois __/__/__

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
The Netherlands

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

EU/1/10/642/003 1 comprimé pelliculé
EU/1/10/642/004 3 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Acide ibandronique Teva 150 mg, comprimé pelliculé

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 PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Acide ibandronique Teva 150 mg, comprimé pelliculé
acide ibandronique

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Teva B.V.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Boite de 3 comprimés pelliculés
1er mois
2ème mois
3ème mois

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Acide ibandronique Teva 50 mg, comprimé pelliculé
acide ibandronique

Veuillez lire attentivement 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 ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- 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. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce qu'Acide ibandronique Teva et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Acide ibandronique Teva
3. Comment prendre Acide ibandronique Teva
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Acide ibandronique Teva
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Acide ibandronique Teva et dans quels cas est-il utilisé

Acide ibandronique Teva contient la substance active acide ibandronique, Il appartient à une classe de médicaments appelée bisphosphonates.

Acide ibandronique Teva 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.

Acide ibandronique Teva 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 prendre Acide ibandronique Teva

Ne prenez jamais Acide ibandronique Teva
- 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 présentez des problèmes du tube digestif/de l'oesophage tels qu'un rétrécissement de l'oesophage ou une difficulté à avaler,
- si vous ne pouvez pas être debout ou assis en position verticale pendant au moins une heure (60 minutes),
- si vous avez ou avez déjà eu un faible taux de calcium dans le sang.

Ne prenez jamais ce médicament si vous êtes dans un des cas mentionnés ci-dessus. En cas d'incertitude, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Acide ibandronique Teva.

Avertissements et précautions

Un effet indésirable appelé ostéonécrose de la mâchoire (ONM) (lésions osseuses de la mâchoire) a été très rarement rapporté après commercialisation chez les patients traités par Acide ibandronique Il est important d'essayer de prévenir le développement d'une ONM car c'est une affection douloureuse qui peut être difficile à traiter. Certaines précautions doivent être suivies dans le but de réduire le risque de développer une ostéonécrose de la mâchoire.

Avant de recevoir votre traitement, informez votre médecin ou/infirmier/ère (professionnel[le] de santé) si :
- vous présentez des problèmes au niveau de votre bouche ou de vos dents tels qu'une mauvaise santé dentaire, une maladie des gencives, ou qu'une extraction dentaire est prévue ;
- vous ne recevez pas de soins dentaires réguliers ou n'avez pas eu un bilan dentaire depuis longtemps ;
- vous êtes fumeur (car cela peut augmenter le risque de problèmes dentaires) ;
- vous avez déjà été traité avec un bisphosphonate (utilisé pour traiter ou prévenir des troubles osseux) ;
- vous prenez des médicaments appelés corticoïdes (tels que la prednisolone ou la dexaméthasone) ;
- vous avez un cancer.

Votre médecin peut vous demander de faire un examen dentaire avant de commencer le traitement par Acide ibandronique Teva.

Pendant votre traitement, vous devez maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire (y compris un brossage régulier des dents) et suivre des examens dentaires réguliers. Si vous portez des prothèses dentaires, vous devez vous assurer qu'elles s'adaptent correctement. Si vous êtes sous traitement dentaire ou allez subir une chirurgie dentaire (telle que des extractions dentaires), informez votre médecin de votre traitement dentaire et informez votre dentiste que vous êtes traité par Acide ibandronique Teva.

Contactez immédiatement votre médecin et votre dentiste si vous rencontrez des problèmes au niveau de votre bouche ou de vos dents comme un déchaussement des dents, une douleur ou un gonflement, une non-cicatrisation des plaies ou un écoulement, car ces symptômes pourraient être des signes d'une ostéonécrose de la mâchoire.

Des fractures atypiques des 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 à l'endroit de la fracture avant de présenter une fracture complète.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Acide ibandronique Teva :
- si vous êtes allergique à un autre bisphosphonate,
- si vous avez des difficultés à avaler ou des problèmes digestifs,
- si vous avez des taux de vitamine D ou d'autres minéraux élevés ou bas,
- si vous avez des troubles rénaux.

Une irritation, inflammation ou ulcération du tube digestif (œsophage), souvent associées à des symptômes comme une douleur sévère au niveau de la poitrine, douleur sévère après ingestion d'aliment et/ou de boisson, nausée sévère ou vomissement, peuvent survenir, en particulier si vous n'avez pas bu un grand verre d'eau et/ou si vous vous êtes allongée dans l'heure qui a suivi la prise de Acide ibandronique Teva. Si vous développez ces symptômes, arrêtez de prendre Acide ibandronique Teva et consultez immédiatement votre médecin (voir rubriques 3 et 4).

Enfants et adolescents
Acide ibandronique Teva ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Acide ibandronique Teva

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En effet, Acide ibandronique Teva peut modifier la façon d'agir des autres médicaments. De même, d'autres médicaments peuvent modifier la façon d'agir de Acide ibandronique Teva.

En particulier, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez un des médicaments suivants :

- des suppléments contenant du calcium, du magnésium, du fer ou de l'aluminium,
- de l'acide acétylsalicylique et des anti-inflammatoires non stéroïdiens appelés « AINS » comme l'ibuprofène ou le naproxène. En effet, les AINS et Acide ibandronique Teva peuvent tous les deux irriter l'estomac et l'intestin,
- un certain type d'antibiotiques appelés « aminosides » comme la gentamicine. En effet, les aminosides et Acide ibandronique Teva peuvent tous les deux diminuer le taux de calcium dans le sang.

La prise de médicaments diminuant l'acidité de l'estomac comme la cimétidine et la ranitidine, peuvent augmenter légèrement les effets de Acide ibandronique Teva.

Acide ibandronique Teva avec des aliments et boissons
Ne prenez pas Acide ibandronique Teva avec des aliments ou toute autre boisson que de l'eau car Acide ibandronique Teva est moins efficace s'il est pris avec des aliments ou des boissons (voir rubrique 3).

Prenez votre comprimé d'Acide ibandronique Teva au moins 6 heures après votre dernière prise d'aliments, de boissons ou d'autres médicaments ou suppléments (par exemple les produits contenant du calcium (lait), de l'aluminium, du magnésium et du fer) à l'exception de l'eau. Après la prise de votre comprimé, attendez au moins 30 minutes. Vous pourrez prendre par la suite vos premiers aliments et boissons, et vos autres médicaments ou suppléments (voir la rubrique 3).

Grossesse et allaitement
Vous ne devez pas prendre Acide ibandronique Teva si vous êtes enceinte, si vous planifiez une grossesse ou si vous allaitez. Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Vous pouvez conduire et utiliser des machines car Acide ibandronique Teva 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.

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

3. Comment prendre Acide ibandronique Teva

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Prenez votre comprimé d'Acide ibandronique Teva au moins 6 heures après votre dernière prise d'aliments, de boissons ou d'autres médicaments ou suppléments à l'exception de l'eau. De l'eau à forte concentration en calcium ne doit pas être utilisée. Si vous pensez que votre eau de robinet contient des niveaux potentiellement élevés de calcium (eau calcaire), il est conseillé d'utiliser de l'eau en bouteille avec une faible teneur en minéraux.

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

Prise de ce médicament
Il est important que vous preniez Acide ibandronique Teva au bon moment et de la bonne manière. En effet, il peut causer une irritation, une inflammation ou des ulcères du tube digestif/de l'œsophage.

Vous pouvez éviter cela en procédant de la façon suivante :

- Prenez votre comprimé dès que vous vous levez pour la journée avant la première prise d'aliment, de boisson, médicaments ou suppléments.

- Prenez votre comprimé d'Acide ibandronique Teva uniquement avec un grand verre d'eau (environ 200 mL). Ne prenez pas votre comprimé avec une autre boisson que de l'eau peu minéralisée.

- Avaler le comprimé entier. Ne pas mâcher, sucer ou écraser le comprimé. Ne laisser pas fondre le comprimé dans la bouche.

- Après avoir pris votre comprimé d'Acide ibandronique Teva, attendez au moins 30 minutes. Vous pouvez alors prendre votre premier repas et boisson et prendre les autres médicaments ou suppléments de la journée.

- Rester dans une position verticale (assis ou debout) pendant que vous prenez votre comprimé et pendant l'heure suivante (60 minutes). Sinon, une partie du médicament pourrait remonter dans votre du tube digestif/œsophage.

Posologie
La posologie habituelle d'Acide ibandronique Teva est d'un comprimé par jour. Si vous souffrez de problèmes rénaux modérés, votre médecin peut réduire la posologie à un comprimé tous les deux jours. Si vous souffrez de problèmes rénaux sévères, votre médecin peut réduire la posologie à un comprimé par semaine.

Si vous avez pris plus d'Acide ibandronique Teva que vous n'auriez dû
Si vous prenez trop de comprimés, parlez-en à votre médecin ou rendez vous à l'hôpital immédiatement. Buvez un grand verre de lait. Ne vous faites pas vomir. Ne vous allongez pas.

Si vous oubliez de prendre Acide ibandronique Teva
Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous prenez un comprimé par jour, ignorez la dose oubliée. Puis continuez à prendre un comprimé par jour le lendemain, comme d'habitude. Si vous prenez un comprimé tous les deux jours ou un comprimé par semaine, demandez l'avis de votre médecin ou pharmacien.

Si vous arrêtez de prendre Acide Ibandronique Teva
Il est important de prendre Acide ibandronique Teva tant que votre médecin vous le prescrit. En effet, le médicament agira uniquement si il est pris tout le temps.

Poursuite du traitement par Acide ibandronique Teva

Il est important de continuer à prendre Acide ibandronique Teva chaque mois, aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit. Après 3 à 5 années d'utilisation d'Acide ibandronique Teva, consultez votre médecin pour savoir si vous devez continuer à prendre Acide ibandronique Teva.

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.

Consultez un/e infirmier/ère ou un médecin immédiatement si vous ressentez un des effets indésirables graves suivants, vous pouvez avoir besoin d'un traitement médical d'urgence :

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :
- sensation générale de malaise, brûlure d'estomac et inconfort quand vous avalez (œsophage enflammé)

Peu fréquent (peut toucher moins d'une personne sur 100) :
- maux d'estomac sévères. Il peut s'agir des signes d'un ulcère du premier segment de l'intestin (duodénum) qui saigne ou d'une inflammation de l'estomac (gastrite)

Rare (peut toucher moins d'une personne sur 1000) :
- douleur et inflammation oculaire persistente
- 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).
- consultez votre médecin si vous avez une douleur à l'oreille, un écoulement de l'oreille et/ou une infection de l'oreille. Il pourrait s'agir de signes de lésion osseuse 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.
- 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) :
- douleur abdominale, indigestion
- faible taux de calcium dans le sang
- faiblesse

Peu fréquent (peut toucher moins d'une personne sur 100) :
- douleur thoracique
- démangeaisons ou picotement de la peau (paresthésie)
- symptômes de type grippal, sensation de malaise ou sensation douloureuse générale
- bouche sèche, goût étrange dans la bouche, difficulté à avaler
- anémie (baisse des globules rouges dans le sang)
- taux élevés d'urée ou d'hormone parathyroïdienne dans le sang

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 Acide ibandronique Teva

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 la plaquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Acide ibandronique Teva

- La substance active est l'acide ibandronique. Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg d'acide ibandronique (sous forme de sel sodique monohydraté).

Les autres composants sont :

- noyau : cellulose microcristalline, povidone K-30, crospovidone (type A), silice colloidale anhydre, acide stéarique ;
- pelliculage : dioxide de titane (E 171), hypromellose, macrogol 400, polysorbate 80.

Comment se présente Acide ibandronique Teva et contenu de l'emballage extérieur
Les comprimés pelliculés d'Acide ibandronique Teva sont de couleur blanche, biconvexes, en forme de gélule, gravés « 50 » sur une face et l'autre face étant lisse.

Acide ibandronique Teva se présente en plaquettes PVC/Aclar/PVC – Aluminium. Boite de 28 ou 84 comprimés.

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
Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
The Netherlands

Fabricant
Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Hongrie

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravska 29/305,
747 70 Opava-Komarov
Republique Tchèque

Teva Operations Poland Sp.z o.o
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Pologne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България
Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland
TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα
TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland
Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος
TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)
Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

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

Notice : Information du patient

Acide ibandronique Teva 150 mg, comprimé pelliculé
acide ibandronique

Veuillez lire attentivement 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 ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- 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. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce qu'Acide ibandronique Teva et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Acide ibandronique Teva
3. Comment prendre Acide ibandronique Teva
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Acide ibandronique Teva
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Acide ibandronique Teva et dans quels cas est-il utilisé

Acide ibandronique Teva appartient à une classe de médicaments appelée bisphosphonates. Il contient la substance active acide ibandronique. Acide ibandronique Teva 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. Acide ibandronique Teva peut réduire le risque de fractures. Cette réduction du risque de fractures a été montrée pour les vertèbres mais pas pour la hanche.

Acide ibandronique Teva 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 (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,
- de ne pas fumer et d'avoir une consommation limitée en alcool.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Acide ibandronique Teva

Ne prenez jamais Acide ibandronique Teva
- 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 présentez des problèmes du tube digestif (œsophage) tels qu'un rétrécissement de l'oesophage ou une difficulté à avaler,
- Si vous ne pouvez pas être debout ou assise en position verticale pendant au moins une heure (60 minutes),
- **Si vous présentez, ou si par le passé vous avez présenté, une concentration trop basse de calcium dans le sang**. Veuillez consulter votre médecin.

Avertissements et précautions
Un effet indésirable appelé ostéonécrose de la mâchoire (ONM) (lésions osseuses de la mâchoire) a été très rarement rapporté après commercialisation chez les patients recevant Acide ibandronique Teva pour traiter l'ostéoporose. L'ONM peut aussi survenir après l'arrêt du traitement.

Il est important d'essayer de prévenir le développement d'une ONM car c'est une affection douloureuse qui peut être difficile à traiter. Certaines précautions doivent être suivies dans le but de réduire le risque de développer 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.

Avant de recevoir votre traitement, informez votre médecin ou infirmier/ère (professionnel[le] de santé) si :
- vous présentez des problèmes au niveau de votre bouche ou de vos dents tels qu'une mauvaise santé dentaire, une maladie des gencives, ou qu'une extraction dentaire est prévue ;
- vous ne recevez pas de soins dentaires réguliers ou n'avez pas eu un bilan dentaire depuis longtemps ;
- vous êtes fumeur (car cela peut augmenter le risque de problèmes dentaires) ;
- vous avez déjà été traité avec un bisphosphonate (utilisé pour traiter ou prévenir des troubles osseux) ;
- vous prenez des médicaments appelés corticoïdes (tels que la prednisolone ou la dexaméthasone) ;
- vous avez un cancer.

Votre médecin peut vous demander de faire un examen dentaire avant de commencer le traitement par Acide ibandronique Teva.

Pendant votre traitement, vous devez maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire (y compris un brossage régulier des dents) et suivre des examens dentaires réguliers. Si vous portez des prothèses dentaires, vous devez vous assurer qu'elles s'adaptent correctement. Si vous êtes sous traitement dentaire ou allez subir une chirurgie dentaire (telle que des extractions dentaires), informez votre médecin de votre traitement dentaire et informez votre dentiste que vous êtes traité par Acide ibandronique Teva.

Contactez immédiatement votre médecin et votre dentiste si vous rencontrez des problèmes au niveau de votre bouche ou de vos dents comme un déchaussement des dents, une douleur ou un gonflement, une non-cicatrisation des plaies ou un écoulement, car ces symptômes pourraient être des signes d'une ostéonécrose de la mâchoire.

Certaines personnes doivent être particulièrement prudentes lorsqu'elles prennent Acide ibandronique Teva. Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Acide ibandronique Teva :
- Si vous présentez un trouble du métabolisme minéral (comme un déficit en vitamine D).

- Si vos reins ne fonctionnent pas normalement.
- Si vous avez de quelconques difficultés à avaler ou des problèmes digestifs.

Une irritation, inflammation ou ulcération du tube digestif (œsophage) souvent associées à des symptômes comme une douleur sévère au niveau de la poitrine, douleur sévère après ingestion d'aliment et/ou de boisson, nausée sévère, ou vomissement, peuvent survenir, en particulier si vous n'avez pas bu un grand verre d'eau et/ou si vous vous êtes allongée dans l'heure qui a suivi la prise d'Acide ibandronique Teva. Si vous développez ces symptômes, arrêtez de prendre Acide ibandronique Teva et consultez immédiatement votre médecin (voir rubrique 3).

Enfants et adolescents
Ne donnez pas Acide ibandronique Teva à des enfants ou des adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Acide ibandronique Teva
Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En particulier :

- **Des suppléments contenant du calcium, du magnésium, du fer ou de l'aluminium**, car ils peuvent possiblement influencer les effets d'Acide ibandronique Teva.
- L'acide acétylsalicylique et les autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (dont l'ibuprofène, le diclofénac sodique et le naproxène) peuvent irriter l'estomac et l'intestin. C'est également le cas de Acide ibandronique Teva. Soyez donc particulièrement prudente si vous prenez des antalgiques ou des anti-inflammatoires pendant que vous utilisez Acide ibandronique Teva.

Après la prise de votre comprimé une fois par mois d'Acide ibandronique Teva, **attendez au moins 1 heure avant de prendre tout autre médicament**, y compris les comprimés/médicaments pour l'indigestion, les suppléments de calcium et les vitamines.

Acide ibandronique Teva avec des aliments et boissons
Ne prenez pas Acide ibandronique Teva avec des aliments. Acide ibandronique Teva est moins efficace s'il est pris avec des aliments.

Vous pouvez boire de l'eau mais pas d'autres boissons.

Après avoir pris Acide ibandronique Teva, attendez 1 heure avant de prendre vos premiers aliments et d'autres boissons (Voir 3. Comment prendre Acide ibandronique Teva).

Grossesse et allaitement
Acide ibandronique Teva 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 Acide ibandronique Teva si vous êtes enceinte ou que vous allaitez.
Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

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

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

3. Comment prendre Acide ibandronique Teva

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La posologie habituelle d'Acide ibandronique Teva est d'un comprimé une fois par mois

Prise du comprimé une fois par mois
Il est important que vous suiviez bien ces instructions pour faciliter un passage rapide du comprimé de Acide ibandronique Teva jusqu'à votre estomac et contribuer à réduire le risque d'irritation.

- **Prenez un comprimé de Acide ibandronique Teva 150 mg une fois par mois.**
- **Choisissez le jour du mois** dont vous vous souviendrez le plus facilement pour prendre de façon régulière votre comprimé de Acide ibandronique Teva : soit une date fixe (par exemple le 1er de chaque mois) ou le même jour (par exemple le premier dimanche de chaque mois).
- Prenez votre comprimé d'Acide ibandronique Teva **au moins 6 heures après votre dernière prise d'aliments ou de boissons** à l'exception de l'eau.

- Prenez votre comprimé d'Acide ibandronique Teva
  - **le matin après vous être levée**, et
  - **avant d'avoir mangé ou bu quoi que ce soit** (estomac vide)

- **Avalez votre comprimé avec un grand verre d'eau** (au moins 180 mL).

Ne prenez pas votre comprimé avec de l'eau ayant une forte concentration en calcium, du jus de fruit ou toute autre boisson. En cas de doute sur un niveau potentiellement élevé de calcium dans l'eau du robinet (eau calcaire), il est conseillé d'utiliser de l'eau en bouteille faiblement minéralisée.

- **Avalez votre comprimé entier** — ne le mâchez pas, ne l'écrasez pas et ne le laissez pas se dissoudre dans la bouche.

- **Pendant l'heure (60 minutes)** qui suit la prise de votre comprimé :
  - **ne vous allongez pas** ; si vous ne restez pas en position droite (debout ou assise), une partie du médicament peut repasser dans votre œsophage,

  - **ne mangez rien**,

  - **ne buvez rien** (sauf de l'eau en cas de besoin),
  - **ne prenez aucun autre médicament**.

- Une heure après la prise, vous pouvez prendre vos premiers aliments et boissons de la journée. Après avoir mangé, vous pouvez vous allonger si vous le souhaitez et vous pouvez prendre les autres médicaments dont vous avez besoin.

Poursuite du traitement par Acide ibandronique Teva
Il est important de continuer à prendre Acide ibandronique Teva chaque mois, aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit. Après 3 à 5 années d'utilisation d'Acide ibandronique Teva, consultez votre médecin pour savoir si vous devez continuer à prendre Acide ibandronique Teva.

Si vous avez pris plus d'Acide ibandronique Teva que vous n'auriez dû
Si vous avez pris par erreur plus d'un comprimé, **buvez un grand verre de lait et contactez immédiatement votre médecin**.

Ne vous faites pas vomir et ne vous allongez pas — dans ce cas, Acide ibandronique Teva pourrait irriter votre oesophage.

Si vous oubliez de prendre Acide ibandronique Teva
- Si vous oubliez de prendre votre comprimé le matin du jour prévu, **ne prenez pas un comprimé plus tard dans la journée**.
  Mais, consultez votre calendrier pour trouver quand les prochaines prises sont prévues.

- **Si vous avez oublié de prendre votre comprimé le jour prévu et que vous devez prendre votre prochain comprimé dans 1 à 7 jours …**

  Ne prenez jamais 2 comprimés d'Acide ibandronique Teva au cours de la même semaine.
  Vous devez attendre le jour prévu pour la prise du prochain comprimé et prendre celui-ci normalement ; puis, poursuivez le traitement d'un comprimé une fois par mois aux jours initialement prévus sur votre calendrier.

- **Si vous avez oublié de prendre votre comprimé le jour prévu et que devez prendre votre prochain comprimé dans plus de 7 jours …**
  Vous devez prendre un comprimé le lendemain matin du jour où vous avez constaté votre oubli ; puis, poursuivez le traitement d'un comprimé une fois par mois aux jours initialement prévus sur votre calendrier.

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/e infirmier/ère ou à un médecin – vous pouvez avoir besoin d'un traitement médical d'urgence :

Peu fréquents (touchent moins d'une personne sur 100) :
- douleur importante dans la poitrine, douleur importante quand vous avalez un aliment ou une boisson, nausées importantes ou vomissements, difficulté à avaler. Vous avez peut–être une inflammation sévère de votre tube digestif possiblement avec des plaies ou un rétrécissement de votre tube digestif/œsophage.

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).

- consultez votre médecin si vous avez une douleur à l'oreille, un écoulement de l'oreille et/ou une infection de l'oreille. Il pourrait s'agir de signes de lésion osseuse de l'oreille.
- réaction allergique grave, pouvant mettre votre vie en danger.
- réactions cutanées sévères.

Autres effets indésirables possibles

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10) :
- maux de tête.
- brûlures d'estomac, inconfort quand vous avalez, douleur à l'estomac ou douleur abdominale (peut-être due à une inflammation de l'estomac),, indigestion, nausées, diarrhée (selles molles).
- crampes musculaires, raideur de vos articulations et de vos membres.
- 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 (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 100) :
- vertiges.
- flatulences (sensation de ballonnement).
- douleur dorsale.
- sensations de fatigue et d'épuisement.
- 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 (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 1 000) :
- inflammation du duodenum (première partie de l'intestin) causant des douleurs à l'estomac.
- 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 Acide ibandronique Teva

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 la plaquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Acide ibandronique Teva
- La substance active est l'acide ibandronique.

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

- Les autres composants sont :
  Noyau : cellulose microcristalline, povidone K-30, crospovidone (type A), silice colloidale anhydre, acide stéarique ;
  Pelliculage : dioxide de titane (E 171), hypromellose, macrogol 400, polysorbate 80.

Comment se présente Acide ibandronique Teva et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés d'Acide ibandronique Teva sont de couleur blanche, biconvexes, en forme de gélule, gravés « I150 » sur une face et l'autre face étant lisse.

Acide ibandronique Teva se présente en plaquettes PVC/Aclar/PVC – Aluminium. Boite de 1 ou 3 comprimés.

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
Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
The Netherlands

Fabricant
Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Hongrie

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

Teva Czech Industries s.r.o
Ostravska 29/305
747 70 Opava-Komarov
Republique Tchèque

Teva Operations Poland Sp.z o.o
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Pologne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България
Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland
TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα
TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland
Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος
TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)
Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

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