

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ibandronic Acid Teva 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg ibandronihappoa (natriummonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, kaksoiskupera, kapselinmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”50” ja toinen puoli on sileä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ibandronic Acid Teva on tarkoitettu aikuisille luustoon liittyvien tapahtumien (patologiset murtumat tai luustoon liittyvät komplikaatiot, jotka vaativat sädehoitoa tai leikkausta) estoon potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja.

4.2 Annostus ja antotapa

Ibandronic Acid Teva -hoidon saa aloittaa vain syövän hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Suosittelun annos on yksi 50 mg:n kalvopäällysteinen tabletti vuorokaudessa.

Eriyispotilasryhmät

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä ($CL_{Cr} \geq 50$ ja < 80 ml/min) munuaisten vajaatoiminnassa. Keskivaikeassa ($CL_{Cr} \geq 30$ ja < 50 ml/min) munuaisten vajaatoiminnassa annossuositus on yksi 50 mg:n kalvopäällysteinen tabletti joka toinen päivä (ks. kohta 5.2). Vaikeassa ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) munuaisten vajaatoiminnassa suositeltu annos on yksi 50 mg:n kalvopäällysteinen tabletti kerran viikossa. Ks. annostusohjeet edellä.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Ibandronic Acid Teva -tablettien turvallisuutta ja tehoa lasten sekä alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa

Suun kautta.

Ibandronic Acid Teva -tabletit otetaan yön yli (vähintään 6 tuntia) kestäneen paaston jälkeen ennen päivän ensimmäistä ruoka- tai juoma-annosta. Mitään lääkkeitä tai lisäravinteita (edes kalsiumia) ei saa nauttia ennen kuin Ibandronic Acid Teva -tabletit on otettu. Paastoa on jatkettava vielä vähintään 30 minuuttia tabletin ottamisen jälkeen. Juomavettä saa juoda milloin tahansa Ibandronic Acid Teva -hoidon aikana (ks. kohta 4.5). Korkean kalsiumpitoisuuden omaavia vesiä ei pidä käyttää. Vähämineraalista pulloitettua vettä suositellaan käytettäväksi, jos juomaveden kalsiumpitoisuuden epäillään olevan korkea (kova vesi).

- Tabletit on nieltävä kokonaisina vesilasillisen (180–240 ml) kanssa joko seisten tai pystyasennossa istuen.
- Potilas ei saa mennä makuulle 60 minuuttiin Ibandronic Acid Teva -tabletin ottamisen jälkeen.
- Tablettia ei saa pureskella, imeskellä eikä murskata, sillä se saattaa aiheuttaa suun ja nielun haavaumia.
- Ibandronic Acid Teva -tablettien kanssa saa juoda ainoastaan juomavettä..

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys ibandronihapolle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Hypokalsemia
- Ruokatorven tyhjentymistä hidastavat häiriöt esim. kurouma tai akalasia.
- Kyvyttömyys seistä tai istua pystyasennossa vähintään 60 minuuttia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Luu- ja mineraaliaineenvaihduntahäiriöt

Hypokalsemia ja muut luu- ja mineraaliaineenvaihdunnan häiriöt on hoidettava tehokkaasti ennen Ibandronic Acid Teva -hoidon aloittamista. Riittävä kalsiumin ja D-vitamiinin saanti on tärkeää kaikille potilaille. Potilaille on annettava kalsium- ja/tai D-vitamiinivalmisteita, elleivät ravinnosta saatavat määrät ole riittäviä.

Ruoansulatuselimistön ärsytys

Suun kautta annosteltavat bisfosfonaatit voivat aiheuttaa paikallista ärsytystä mahalaukun ja suoliston limakalvon yläosassa. Mahdollisen ärsytysvaikutuksen sekä taustalla olevan sairauden mahdollisen pahenemisen takia varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Ibandronic Acid Teva -tabletteja potilaille, joilla on aktiivinen ylägastrointestinaalialueen sairaus (esim. tiedossa oleva Barrettin oireyhtymä, nielemisvaikeus tai muu ruokatorven sairaus, gastriitti, duodeniitti tai haavaumat).

Oraalisia bisfosfonaatteja saaneilla potilailla on raportoitu haittavaikutuksia, kuten ruokatorven tulehdusta, haavaumia ja eroosioita. Jotkut tapauksista ovat olleet vakavia ja vaatineet potilaiden sairaalahoitoa. Verenvuotoa ja sen seurauksena ruokatorven kuroumia tai perforaatioita on havaittu harvoin. Vakavien ruokatorven haittavaikutusten todennäköisyys on suurempi potilailla, jotka eivät noudata annosteluohjeita ja/tai jatkavat oraalisen bisfosfonaatin käyttöä ruokatorven ärsytykseen viittaavista oireista huolimatta. Potilaiden on kiinnitettävä erityistä huomiota annosteluohjeisiin ja noudatettava niitä (ks. kohta 4.2).

Lääkäreiden on tarkkailtava ruokatorven reaktioihin viittaavia oireita tai merkkejä, ja potilaita on kehoitettava lopettamaan Ibandronic Acid Teva -tablettien käyttö ja hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heille kehittyy nielemisvaikeuksia, nielemiskipuja, kipua rintalastan takana tai närästystä tai sen pahenemista.

Markkinoilletulon jälkeen on oraalisten bisfosfonaattien käytön aikana raportoitu maha- ja pohjukaissuolihaavoja, joista jotkut ovat olleet vakavia ja aiheuttaneet komplikaatioita. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa näiden vaaran suurenemista ei todettu.

Asetyylisalisyylihappo ja tulehduskipulääkkeet

Koska asetyylisalisyylihapon, ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAIDien) ja bisfosfonaattien käyttöön liittyy ruoansulatuskanavan ärsytystä, niiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.

Leukaluun osteonekroosi

Ibandronic Acid Teva -valmistetta syöpätautien hoitoon saavilla potilailla on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen hyvin harvoin leukaluun osteonekroosia (ks. kohta 4.8).

Jos potilaan suussa on parantumattomia avoimia pehmytkudosvaurioita, hoidon tai uuden hoitojakson aloittamista pitää siirtää myöhemmäksi.

Jos potilaalla on samanaikaisia riskitekijöitä, ennen Ibandronic Acid Teva -hoidon aloittamista suositellaan hammastarkastusta ja ehkäisevää hammashoitoa sekä yksilöllistä hyöty–riski-arviota.

Leukaluun osteonekroosin kehittymisen riskin arvioinnissa pitää ottaa huomioon seuraavat riskitekijät:

- luun resorptiota estävän lääkevalmisteen teho (riski on suurempi erittäin tehokkaiden yhdisteiden käytössä), antoreitti (riski on suurempi parenteraalisen annon yhteydessä) ja luun resorptioon vaikuttavan hoidon kumulatiivinen annos
- syöpä, muut samanaikaiset sairaudet (esim. anemia, veren hyytymishäiriöt, infektiot), tupakointi
- muu samanaikainen hoito: kortikosteroidit, solunsalpaajahoito, angiogeneesin estäjät, pään ja kaulan alueen sädehoito
- huono suuhygienia, periodontaaliset sairaudet, huonosti sopivat hammasproteesit, aiemmat hammassairaudet, invasiiviset hammastoimenpiteet, esim. hampaanpoisto.

Potilaita pitää kehottaa huolehtimaan hyvästä suuhygieniasta, käymään hammastarkastuksissa säännöllisesti ja ilmoittamaan heti Ibandronic Acid Teva -hoidon aikana suussa havaitsemistaan oireista, kuten hampaan liikkumisesta, kivusta tai turpoamisesta, eritevuodosta tai haavaumista, jotka eivät parane. Invasiivisia hammastoimenpiteitä tulee tehdä hoidon aikana vain tarkan harkinnan jälkeen ja niiden tekemistä juuri ennen Ibandronic Acid Teva -valmisteen antamista tai pian sen jälkeen pitää välttää.

Jos potilaalle kehittyy leukaluun osteonekroosi, potilaan hoitosuunnitelma pitää tehdä hoitavan lääkärin ja leukaluun osteonekroosin hoitoon perehtyneen hammaslääkärin tai suukirurgin tiiviissä yhteistyössä. Ibandronic Acid Teva -hoidon keskeyttämistä tilapäisesti pitää harkita, kunnes leukaluun osteonekroosi paranee ja jos mahdollista, kunnes siihen liittyviä riskitekijöitä on saatu vähennettyä.

Korvakäytävän osteonekroosi

Korvakäytävän osteonekroosia on ilmoitettu bisfosfonaattien käytön ja lähinnä pitkäaikaisen hoidon yhteydessä. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisia riskitekijöitä ovat steroidien käyttö ja kemoterapia ja/tai paikalliset riskitekijät, kuten infektio tai trauma. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisuus on huomioitava, jos bisfosfonaatteja saavalla potilaalla ilmenee korvaoireita, krooniset korvatulehdukset mukaan lukien.

Epätavalliset reisiluun murtumat

Epätavallisia subtrokanteerisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoitoa osteoporoosiin. Tällaisia poikittaisia tai lyhyitä, vinoja murtumia voi ilmetä missä tahansa reisiluun pienen trokanterin alapuolen ja nivelnastan yläpuolisen alueen välissä. Näitä murtumia tapahtuu yleensä hyvin pienten traumojen yhteydessä tai ilman traumaa, jotkut potilaat voivat kokea kipua reidessä tai nivusissa. Usein murtumat muistuttavat ensin rasitusmurtumia ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa ne muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat saattavat olla molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluu on tutkittava, jos bisfosfonaattihoitoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätavallista reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja keskeyttämiss päätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arviointiin.

Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista mahdollisista bisfosfonaattihoidon aikana ilmenevistä

reisi-, lonkka- tai nivuskivuista, ja tällaisista oireista kertovat potilaat on tutkittava mahdollisen reisiluun epätäydellisen murtuman varalta.

Munuaisten toiminta

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu viitteitä munuaisten toiminnan heikkenemisestä pitkäaikaisen ibandronihappohoidon aikana. Kuitenkin potilaiden munuaisten toiminnan ja seerumin kalsium-, fosfaatti- ja magnesiumarvojen seuranta suositellaan Ibandronic Acid Teva-hoidon aikana ottaen huomioon yksittäisen potilaan kliininen tila.

Yliherkkyys muille bisfosfonaateille

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joiden tiedetään olevan yliherkkiä muille bisfosfonaateille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmiste-ruoka-yhteisvaikutus

Kalsiumia ja muita monenarvoisia kationeja (kuten alumiinia, magnesiumia, rautaa) sisältävät valmisteet, kuten maito ja ruoka, vaikuttavat todennäköisesti Ibandronic Acid Teva -tablettien imeytymiseen. Siksi tällaisia valmisteita, myös ruokaa, on vältettävä 30 minuutin ajan lääkkeen ottamisen jälkeen.

Hyötyosuus pieneni noin 75 %, kun ibandronihappotabletit otettiin 2 tuntia normaalin aterian jälkeen. Siksi suositellaan, että tabletit otetaan yön yli (vähintään 6 tuntia) kestäneen paaston jälkeen, ja paastoa on jatkettava vielä vähintään 30 minuuttia annoksen ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.2).

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Metabolisia yhteisvaikutuksia ei pidetä todennäköisenä, koska ibandronihappo ei estä pääasiallisia ihmisen maksan P450 -isoentsyymejä, eikä sen ole todettu indusoivan maksan sytokromi P450-järjestelmää rotilla (ks. kohta 5.2). Ibandronihappo eliminoituu erittymällä munuaisten kautta, eikä se metaboloidu elimistössä.

H2-salpaajat tai muut mahalaukun pH:ta nostavat lääkevalmisteet

Terveille, vapaaehtoisille miespuolisille koehenkilöille ja postmenopausaalisille naisille laskimonsisäisesti annettu ranitidiini aiheutti ibandronihapon biologisen hyötyosuuden lisääntymisen noin 20 %, luultavasti mahalaukun happamuuden vähenemisen vuoksi. Tämä lisäys on kuitenkin ibandronihapon normaalin biologisen hyötyosuuden vaihtelurajoissa, joten annoksen muutosta ei pidetä tarpeellisena, kun Ibandronic Acid Teva -tabletteja annetaan yhdessä H2-salpaajan tai muiden mahalaukun pH:ta nostavien lääkevalmisteiden kanssa.

Asetyyliisalisyylihapo ja tulehduskipulääkkeet

Koska asetyyliisalisyylihapon, ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAIDien) ja bisfosfonaattien käyttöön liittyy ruoansulatuskanavan ärsytystä, niiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Aminoglykosidit

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti bisfosfonaatteja ja aminoglykosideja, koska molemmat aineet voivat alentaa seerumin kalsiumtasoa pitkäksi aikaa. Huomiota on kiinnitettävä myös mahdolliseen samanaikaisesti esiintyvään hypomagnesemiaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ibandronihapon käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa ei ole riittävästi tietoa. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Siksi Ibandronic Acid Tevaa ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö ibandronihappo äidinmaitoon. Imettävien rottien maidossa esiintyi ibandronihappoa pieninä pitoisuuksina laskimonsisäisen annon jälkeen. Ibandronic Acid Teva -tabletteja ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Ibandronihapon vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Ibandronihappo heikensi rottien hedelmällisyyttä oraalisisissä lisääntymistutkimuksissa. Kun käytettiin suuria päiväannoksia, se heikensi rottien hedelmällisyyttä laskimonsisäisissä lisääntymistutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisen ja farmakokineettisen profiilin sekä raportoitujen haittavaikutusten perusteella Ibandronic Acid Tevalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Vakavimpia raportoituja haittavaikutuksia ovat anafylaktinen reaktio/sokki, epätyypilliset reisiluun murtumat, leukaluun osteonekroosi, ruoansulatuselimistön ärsytys ja silmätulehdus (ks. kappale Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus sekä kohta 4.4). Hoitoon liittyi hyvin yleisesti dyspepsian jälkeistä seerumin kalsiumpitoisuuden laskua alle normaalitason (hypokalsemia).

Taulukoitu haittavaikutusluettelo

Taulukossa 1 on esitetty haittavaikutukset kahdessa faasin III pivoaalitutkimuksissa (Luustoon liittyvien tapahtumien esto potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja: 286 potilasta, joita hoidettiin oraalisisellä ibandronihapon annoksella 50 mg) sekä markkinoilletulon jälkeen.

Alla luetellaan haittavaikutukset MedDRA-elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan.

Yleisyysluokituksessa on noudatettu seuraavaa käytäntöä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Haittavaikutukset, joita raportoitiin annettaessa ibandronihappoa suun kautta

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinaisen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos		Anemia			
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyys†, bronkospasmi†, angioedema†, anafylaktinen reaktio/sokki†*	Astman paheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalsemia*				
Hermosto		Parestesia, dysgeusia (makuaistin häiriö)			
Silmät			Silmätulehdus†*		

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinaisen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Ruoansulatus-elimistö	Ruokatorvitulehdus, vatsakipu, dyspepsia, pahoinvointi	Verenvuoto, pohjukaissuoli-haava, gastriitti, nielemishäiriöt, suun kuivuminen			
Iho ja ihonalainen kudos		Kutina		Stevens-Johnsonin oireyhtymä†, erythema multiforme†, rakkulainen dermatiitti	
Luusto, lihakset ja sidekudos			Epätyypilliset subtrokanteriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat†	Leukaluun osteonekroosi †*, korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus)†	
Munuaiset ja virtsatiet		Atsotemia (uremia)			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia	Rintakipu, influenssan kaltainen sairaus, huonovointisuus, kipu			
Tutkimukset		Veren lisäkilpirauhas-hormoniarvon kohoaminen			

*Katso lisätietoa alla

†Havaittu markkinoilletulon jälkeen.

Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Hypokalsemia

Munuaisten kalsiumerityksen vähenemiseen liittyy seerumin fosfaattiarvojen laskua, joka ei vaadi hoitotoimenpiteitä. Seerumin kalsiumpitoisuus saattaa laskea hypokalseemisiin arvoihin.

Leukaluun osteonekroosi

Leukaluun osteonekroositapauksia on raportoitu lähinnä syöpäpotilailla, jotka käyttävät luun resorptiota estäviä lääkevalmisteita, kuten ibandronihappoa (ks. kohta 4.4.) Leukaluun osteonekroositapaukset on raportoitu ibandronihapon markkinoille tulon jälkeen.

Silmätulehdus

Ibandronihapon käyttäjillä on raportoitu silmätulehduksia esim. uveittia, episkleriittiä ja skleriittiä. Joissakin tapauksissa oireet eivät hävinneet ennen ibandronihapon käytön lopettamista.

Anafylaktinen reaktio/sokki

Anafylaktisia reaktioita/sokkeja, myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu ibandronihappoa laskimoon saaneilla potilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V*](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Käytettävissä ei ole spesifisiä tietoja Ibandronic Acid Teva -valmisteen yliannostuksen hoidosta. Yliannostus suun kautta saattaa kuitenkin aiheuttaa ruoansulatuskanavan yläosan oireita, kuten vatsavaivoja, närästystä, ruokatorvitulehduksia, gastriittia tai mahahaavan. Ibandronic Acid Teva -tablettien sitomiseksi on annettava maitoa tai antasidemia. Mahdollisen ruokatorven ärsytyksen vuoksi potilasta ei saa oksennuttaa ja hänen on oltava täysin pystyasennossa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luukudokseen vaikuttavat lääkkeet, bisfosfonaatit, ATC-koodi: M05BA06

Ibandronihappo kuuluu bisfosfonaattiryhmän yhdisteisiin, jotka vaikuttavat spesifisesti luuhun. Niiden selektiivinen vaikutus luukudokseen johtuu bisfosfonaattien voimakkaasta affiniteetista luun mineraaleihin. Bisfosfonaatit estävät osteoklastien toimintaa, joskaan tarkkaa vaikutusmekanismia ei vielä tunneta.

Ibandronihappo estää sukurauhastoiminnan lakkauttamisen, retinoidien käytön sekä kasvainten tai kasvainuutteiden käytön kautta kokeellisesti aiheutetun luun tuhoutumisen *in vivo*. Luun endogeenisen resorption estyminen on osoitettu myös kineettisissä ⁴⁵Ca-tutkimuksissa ja tutkimuksissa, joissa on seurattu aikaisemmin luustoon kiinnittyneen radioaktiivisen tetrasykliinin vapautumista.

Ibandronihappo ei vaikuttanut luun mineralisaatioon annoksina, jotka olivat huomattavasti suurempia kuin farmakologisesti tehokkaat annokset.

Pahanlaatuisen sairauden aiheuttamalle luun tuhoutumiselle on tyypillistä liiallinen luun resorptio, jota riittävä luunmuodostus ei tasapainota. Ibandronihappo estää selektiivisesti osteoklastien toimintaa ja vähentää siten luun resorptiota ja sen myötä pahanlaatuisen sairauden luustokomplikaatioita.

Kliiniset tutkimukset potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja, ovat osoittaneet, että valmisteella on annoksesta riippuva luun osteolyysiä estävä vaikutus, mikä käy ilmi luun resorption merkkiaineista, sekä annoksesta riippuva vaikutus luustotapahtumiin.

50 mg ibandronihappoa sisältävien tablettien tehoa luustoon liittyvien tapahtumien estossa potilailla, joilla on rintasyöpä ja luustometastaaseja, arvioitiin kahdessa satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa, joiden kesto oli 96 viikkoa. Naispotilaat, joilla oli rintasyöpä ja radiologisesti varmistettuja luustometastaaseja, jaettiin satunnaistetusti kahteen ryhmään, joista toinen sai lumelääkettä (277 potilasta) ja toinen 50 mg ibandronihappoa (287 potilasta). Seuraavassa on esitetty tiivistelmänä näiden tutkimusten tulokset.

Primaariset vastemuuttajat tehon arvioinnissa

Tutkimusten primaarinen vastemuuttaja oli luuston sairastuvuusjaksojen määrä (skeletal morbidity period rate, SMPR). Tämä oli yhdistetty tulosuuttaja, jonka osatekijöitä olivat seuraavat luustoon liittyvät tapahtumat:

- luun sädehoito murtumien/uhkaavien murtumien vuoksi
- luukirurgia murtumien hoitamiseksi
- nikamamurtumat
- muut kuin nikamamurtumat.

SMPR:n analyysi oli aikaan suhteutettu, ja siinä otettiin huomioon, että yksi tai useampi saman 12 viikon jakson aikana esiintynyt tapahtuma saattoi olla yhteydessä toisiinsa. Todetut useat tapahtumat laskettiin sen vuoksi analyysiin vain yhtenä tapahtumana kunkin 12 viikon jakson aikana. Näiden tutkimusten yhdistetyt tiedot osoittivat, että suun kautta annettu ibandronihappo (50 mg) vähensi SMPR-luvulla mitattuja luustoon liittyviä tapahtumia merkitsevästi tehokkaammin kuin lumelääke ($p = 0,041$). Luustoon liittyvien tapahtumien vaara oli myös 38 % pienempi hoitoa ibandronihapolla kuin lumelääkkeellä saaneilla potilailla (suhteellinen riski 0,62; $p = 0,003$). Taulukossa 2 on tiivistelmä tehoa kuvaavista tuloksista.

Taulukko 2. Tehoa kuvaavat tulokset (rintasyöpäpotilaat, joilla luustometastasointia)

	Kaikki luustoon liittyvät tapahtumat		
	Lumelääke n = 277	Ibandronihappo 50 mg n = 287	p-arvo
SMPR (potilasvuotta kohti)	1,15	0,99	$p = 0,041$
Luustoon liittyvien tapahtumien suhteellinen riski	-	0,62	$p = 0,003$

Sekundaariset vastemuuttujat tehon arvioinnissa

Luukipua mittaava pisteluku parani 50 mg:n ibandronihappoannoksella tilastollisesti merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna. Kipu pysyi johdonmukaisesti lähtötason alapuolella koko tutkimuksen ajan, ja siihen liittyi merkitsevästi vähäisempi kipulääkkeiden käyttö lumelääkeryhmään verrattuna. Elämänlaatu ja WHO:n toimintakykyluokituksen tulokset heikkenivät merkitsevästi vähemmän ibandronihappohoitoa kuin lumelääkehoitoa saaneiden potilaiden ryhmässä. Luun resorption merkkiaineen CTx:n (tyypin I kollageenin vapautuva C-terminaalinen telopeptidi) pitoisuus virtsassa oli ibandronihapporyhmässä merkitsevästi pienempi kuin lumelääkeryhmässä. Tämä virtsan CTx-pitoisuuden pieneneminen korreloi merkitsevästi primaariseen vastemuuttujaan, SMPR-lukuun (Kendall-tau-b; $p < 0,001$). Taulukossa 3 on tiivistelmä sekundaarisista tehoa kuvaavista tuloksista.

Taulukko 3. Sekundaariset tehoa kuvaavat tulokset (rintasyöpäpotilaat, joilla luustometastasointia)

	Lumelääke n = 277	Ibandronihappo 50 mg n = 287	p-arvo
Luukipu*	0,20	-0,10	$p = 0,001$
Kipulääkkeiden käyttö*	0,85	0,60	$p = 0,019$
Elämänlaatu*	-26,8	-8,3	$p = 0,032$
WHO:n toimintakyky-luokitus*	0,54	0,33	$p = 0,008$
Virtsan CTx**	10,95	-77,32	$p = 0,001$

* Muutos (keskiarvo) lähtötilanteen ja viimeisen arviointikerran välillä.

** Muutos (mediaani) lähtötilanteen ja viimeisen arviointikerran välillä.

Pediatriset potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)

Ibandronic Acid Tevan turvallisuutta ja tehoa lasten sekä alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu ibandronihappo imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavan yläosasta. Mitatut enimmäispitoisuudet plasmassa saavutettiin 0,5–2 tunnissa (mediaani 1 tunti), kun valmiste otettiin tyhjiin mahaan, ja absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli noin 0,6 %. Imeytyminen heikkenee, kun valmiste otetaan yhdessä ruoan tai juomien (muun kuin veden) kanssa. Jos ibandronihappo otetaan normaalin aamiaisen yhteydessä, hyötyosuus on noin 90 % pienempi kuin tyhjiin mahaan otetun annoksen jälkeen. Jos annos otetaan 30 minuuttia ennen ateriaa, hyötyosuus pienenee noin 30 %. Hyötyosuus ei sen sijaan pienene merkittävästi, kun ibandronihappo otetaan 60 minuuttia ennen ateriaa.

Hyötyosuus pienenee noin 75 %, kun ibandronihappotabletit otettiin 2 tuntia normaalin aterian jälkeen. Siksi suositellaan, että tabletit otetaan yön yli (vähintään 6 tuntia) kestäneen paaston jälkeen, ja paastoa on jatkettava vielä vähintään 30 minuuttia annoksen ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Alkuvaiheen systeemisen altistuksen jälkeen ibandronihappo sitoutuu nopeasti luuhun tai erittyy virtsaan. Laskettu loppuvaiheen jakautumistilavuus ihmisillä on vähintään 90 l, ja luuhun päätyy arviolta 40–50 % verenkierrossa olevasta annoksesta. Ihmisen plasman proteiineihin sitoutuu noin 87 % annoksesta pitoisuuden ollessa terapeuttisella tasolla, joten syrjäyttämistä johtuvat yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ovat epätodennäköisiä.

Biotransformaatio

Ibandronihapon ei ole havaittu metaboloituvan eläinten eikä ihmisen elimistössä.

Eliminaatio

Ibandronihapon imeytynyt osuus poistuu verenkierrosta imeytymällä luustoon (arviolta 40–50 %) ja loppu poistuu muuttumattomana munuaisten kautta. Ibandronihapon imeytymätön osuus erittyy muuttumattomana ulosteeseen.

Laskettujen puoliintumisaikojen vaihteluväli on suuri ja riippuu annoksesta ja määritysmenetelmän herkkyydestä, mutta laskettu loppuvaiheen puoliintumisaika on yleensä 10–60 tuntia. Kuitenkin alussa havaitut pitoisuudet plasmassa pienenevät nopeasti ja laskevat 10 %:iin huippuarvosta 3 tunnin kuluessa laskimoon annetusta annoksesta ja 8 tunnin kuluessa suun kautta annetusta annoksesta.

Ibandronihapon kokonaispuhdistuma on pieni, keskiarvo on 84–160 ml/min. Munuaispuhdistuma (noin 60 ml/min terveillä postmenopausaalisilla naisilla) vastaa 50–60 % kokonaispuhdistumasta ja on yhteydessä kreatiniinipuhdistumaan. Lasketun kokonaispuhdistuman ja munuaispuhdistuman välisen eron katsotaan heijastavan luuhun imeytyvää osuutta.

Eritymisreittiin ei näyttäisi kuuluvan tunnettuja happamia tai emäksisiä kuljetussysteemejä, jotka ovat mukana muiden lääkeaineiden eritymisessä. Lisäksi ibandronihappo ei estä pääasiassa ihmisen maksan P450 -isoentsyymejä, eikä sen ole todettu indusoivan maksan sytokromi P450 -järjestelmää rotilla.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Sukupuoli

Ibandronihapon biologinen hyötyosuus ja farmakokinetiikka ovat samanlaisia miehillä ja naisilla.

Rotu

Ibandronihapon jakautumisessa ja eliminoitumisessa ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä eroja eri etnistä alkuperää (aasialaiset ja valkoihoiset) olevien henkilöiden välillä. Afrikkalaista syntyperää olevista potilaista tutkimustuloksia on saatavilla rajoitetusti.

Munuaisten vajaatoiminta

Eriasteisessa munuaisten vajaatoiminnassa ibandronihapolle altistuminen on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan (CLcr). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min) sairastavilla henkilöillä, jotka saivat ibandronihappoa 10 mg vuorokaudessa suun kautta 21 vuorokauden ajan, lääkeaineen pitoisuus plasmassa oli 2–3 kertaa suurempi kuin henkilöillä, joiden munuaisten toiminta oli normaali (CLcr ≥ 80 ml/min). Ibandronihapon kokonaispuhdistuma oli vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä vain 44 ml/min verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (129 ml/min). Lievää (CLcr ≥ 50 ja < 80 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Keskivaikeaa (CLcr ≥ 30 ja < 50 ml/min) tai vaikeaa (CLcr < 30 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan annoksen muuttamista (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)

Ibandronihapon farmakokinetiikkaa ei ole selvitetty maksan vajaatoiminnan yhteydessä. Maksalla ei ole merkittävää osuutta ibandronihapon puhdistumassa, koska ibandronihappo ei metaboloitu vaan poistuu erittymällä munuaisten kautta ja sitoutumalla luuhun. Siksi annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen maksan vajaatoiminnassa. Koska noin 87 % ibandronihaposta sitoutuu plasman proteiineihin pitoisuuden ollessa terapeuttisella tasolla, vaikeaan maksan vajaatoimintaan liittyvä hypoproteinemia ei todennäköisesti suurena vapaan lääkeaineen pitoisuutta plasmassa kliinisesti merkittävässä määrin.

Iäkkäät (ks. kohta 4.2)

Monimuuttuja-analyyseissä ikä ei ollut riippumaton tekijä missään tutkituista farmakokineettisistä parametreista. Munuaisten toiminta kuitenkin heikkenee iän myötä, mikä on ainoa huomioon otettava tekijä (ks. munuaisten vajaatoimintaa koskeva kohta).

Pediatriset potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 5.1)

Ibandronihapon käytöstä ei ole tietoja alle 18-vuotiailla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tutkimuksissa vaikutuksia havaittiin vasta lääkeaineen altistuksilla, joita pidetään huomattavasti ihmisen enimmäisaltistusta suurempana. Näin ollen näillä tuloksilla ei katsota olevan suurta merkitystä kliinisen käytön kannalta. Munuaiset olivat systeemisen toksisen vaikutuksen tärkein kohde-elin, mikä vastasi muiden bisfosfonaattien vaikutusta.

Mutagenisuus/karsinogeenisuus:

Karsinogeenisuuteen viittaavia vaikutuksia ei havaittu. Geenitoksisuuskokeissa ei havaittu viitteitä ibandronihapon vaikutuksista geeneihin.

Lisääntymistoksisuus:

Välittömiin sikiötoksisiin tai teratogeenisiin vaikutuksiin viittaavia merkkejä ei havaittu, kun ibandronihappoa annettiin rotille ja kaniineille laskimoon tai suun kautta. Rotilla tehdyissä oraalisisä lisäntymistoksisuutta selvittävässä tutkimuksessa vaikutukset hedelmällisyyteen koostuivat implantaatiota edeltävien menetysten (preimplantation loss) lisääntymisistä, kun käytetty päiväannos oli 1 mg/kg tai suurempi. Rotilla tehdyissä laskimonsisäisissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ibandronihapon päiväannostuksen ollessa 0,3 mg/kg ja 1 mg/kg, ibandronihappo vähensi siittiöiden lukumäärää. Ibandronihappo heikensi urosten hedelmällisyyttä päiväannoksella 1 mg/kg ja naaraiden hedelmällisyyttä päiväannoksella 1,2 mg/kg. Rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuuskokeissa ibandronihapon haittavaikutukset olivat tämän lääkevalmisteryhmän (bisfosfonaattien) odotettuja vaikutuksia. Näitä olivat hedelmöittyneen munasolun kiinnittymispaikkojen väheneminen kohdun limakalvolla, luonnollisen synnytyksen häiriöt (dystokia), sisäelinmuutosten lisääntyminen

(munuaisallas-virtsanjohdin-syndrooma) sekä hampaisiin liittyvät poikkeavuudet rottien F1-sukupolven jälkeläisillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletitydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni K-30
Krosopovidoni (tyyppi A)
Kolloidinen piidioksidi, vedetön
Steariinihappo.

Tabletin päällys:

Valkoinen Opadry white YS-1-7003:
Titaanidioksidi (E 171)
Hypromelloosi
Makrogoli 400
Polysorbaatti 80.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/Aclar/PVC – alumiiniläpipainopakkaukset 28 tai 84 tabletin kartonkikoteloissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Lääkevalmisteiden joutumista luontoon on vältettävä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/642/001	28 kalvopäällysteistä tablettia, PVC/Aclar/PVC – alumiiniläpipainopakkaus kartonkikotelossa
EU/1/10/642/002	84 kalvopäällysteistä tablettia, PVC/Aclar/PVC – alumiiniläpipainopakkaus kartonkikotelossa

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. syyskuuta 2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25. kesäkuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ibandronic Acid Teva 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg ibandronihappoa (natriummonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, kaksoiskupera, kapselinmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”I150” ja toinen puoli on sileä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Osteoporoosin hoito postmenopausaalisilla naisilla, joilla on kohonnut murtumariski (ks. kohta 5.1). Nikamamurtumien riskin on osoitettu vähentyvän. Tehoa ei ole osoitettu reisiluun kaulan murtumisissa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositeltu annostus on yksi 150 mg:n kalvopäällysteinen tabletti kerran kuukaudessa. Tabletti tulisi ottaa mieluiten samana päivänä joka kuukausi.

Ibandronic Acid Teva on otettava yön yli (vähintään 6 tuntia) kestäneen paaston jälkeen ja 1 tunti ennen päivän ensimmäisen ruoan, juoman (lukuun ottamatta vettä) (ks. kohta 4.5) tai muun suun kautta otettavan lääkevalmisteen tai lisäravinteen (mukaan lukien kalsium) nauttimista.

Mikäli potilas unohtaa ottaa lääkkeen, häntä tulisi neuvoa ottamaan Ibandronic Acid Teva 150 mg:n tabletti muistamista seuraavana aamuna, ellei seuraava aikataulun mukainen annos ole 7 päivän sisällä. Potilaan on sen jälkeen palattava alkuperäisen suunnitelman mukaiseen aikatauluun annos kerran kuukaudessa. Jos annos on suunniteltu otettavaksi 7 päivän kuluessa, potilaan on odotettava kyseisen annoksen ottamisajankohtaan ja sen jälkeen jatkettava alkuperäisen aikataulun mukaan yksi tabletti kerran kuukaudessa. Saman viikon aikana ei saa ottaa kahta tablettia.

Potilaille on annettava kalsium- ja/tai D-vitamiinivalmisteita, jos ravinnosta saatava määrä on riittämätön (ks. kohta 4.4 ja 4.5).

Bisfosfonaattilääkityksen optimaalista kestoja osteoporoosin hoidossa ei ole määritelty. Yksittäisen potilaan hoidon jatkamisen tarvetta on arvioitava säännöllisesti uudelleen hoidosta saatavien hyötyjen ja siitä mahdollisesti aiheutuvien riskien perusteella etenkin, jos hoito on jatkunut 5 vuotta tai kauemmin.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Ibandronic Acid Tevan käyttöä ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min, koska kliinistä kokemusta tästä on niukasti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Annoksen säätö ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta eli kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min.

Maksan vajaatoiminta

Annoksen säätö ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Annoksen säätö ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Pediatriiset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Ibandronic Acid Teva -valmistetta alle 18-vuotiaille lapsille. Ibandronic Acid Tevaa ei ole tutkittu tällä potilasryhmällä (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa:

Suun kautta.

- Tabletit on nieltävä kokonaisina vesilasillisen (180–240 ml) kanssa. Potilaan pitää istua tai seistä. Korkean kalsiumpitoisuuden omaavia vesiä ei pidä käyttää. Vähämineraalista pulloitettua vettä suositellaan käytettäväksi, jos juomaveden kalsiumpitoisuuden epäillään olevan korkea (kova vesi).
- Potilas ei saa mennä makuulle ennen kuin tabletin ottamisesta on kulunut 1 tunti.
- Ibandronic Acid Teva on otettava ainoastaan veden kanssa.
- Tabletteja ei saa pureskella eikä imeskellä, sillä se saattaa aiheuttaa suun ja nielun haavaumia.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys ibandronihapolle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Hypokalsemia.
- Ruokatorven tyhjentymistä hidastavat häiriöt, esim. kurouma tai akalasia
- Kyvyttömyys seistä tai istua pystyasennossa vähintään 60 minuuttia

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hypokalsemia

Hypokalsemia pitää korjata ennen Ibandronic Acid Teva -lääkityksen aloittamista. Muut luuston ja kivennäisaineiden aineenvaihduntahäiriöt pitää myös hoitaa tehokkaasti. Riittävä kalsiumin ja D-vitamiinin saanti on tärkeää kaikille potilaille.

Ruoansulatuselimistön ärsytys

Suun kautta annosteltavat bisfosfonaatit voivat aiheuttaa paikallista ärsytystä mahalaukun ja suoliston limakalvon yläosassa. Mahdollisen ärsytysvaikutuksen sekä taustalla olevan sairauden mahdollisen pahenemisen takia varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Ibandronic Acid Teva -tabletteja potilaille, joilla on aktiivinen ylägastrointestinaalialueen sairaus (esim. tiedossa oleva Barrettin oireyhtymä, nielemisvaikeus tai muu ruokatorven sairaus, gastriitti, duodeniitti tai haavaumat). Oraalisia bisfosfonaatteja saaneilla potilailla on raportoitu haittavaikutuksia, kuten ruokatorven tulehdusta, haavaumia ja eroosioita. Jotkut tapauksista ovat olleet vakavia ja vaatineet potilaiden sairaalahoitoa. Verenvuotoa ja sen seurauksena ruokatorven kuroumia tai perforaatioita on havaittu harvoin. Vakavien ruokatorven haittavaikutusten todennäköisyys on suurempi potilailla, jotka eivät noudata annosteluohjeita ja/tai jatkavat oraalisen bisfosfonaatin käyttöä ruokatorven ärsytykseen viittaavista oireista huolimatta. Potilaiden on kiinnitettävä erityistä huomiota annosteluohjeisiin ja noudatettava niitä (ks. kohta 4.2).

Lääkäreiden on tarkkailtava ruokatorven reaktioihin viittaavia oireita tai merkkejä, ja potilaita on kehoitettava lopettamaan Ibandronic Acid Teva -tablettien käyttö ja hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heille kehittyy nielemisvaikeuksia, nielemiskipuja, kipua rintalastan takana tai närästystä tai sen pahenemista.

Markkinoilletulon jälkeen on oraalisten bisfosfonaattien käytön aikana raportoitu maha- ja pohjukaissuolihaavoja, joista jotkut ovat olleet vakavia ja aiheuttaneet komplikaatioita. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa näiden vaaran suurenemista ei todettu.

Koska tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit) ja bisfosfonaatit voivat molemmat aiheuttaa ruoansulatuskanavan ärsytystä, varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti tulehduskipulääkkeitä.

Leukaluun osteonekroosi

Ibandronic Acid Teva -valmistetta osteoporoosin hoitoon saavilla potilailla on raportoitu valmisteeseen markkinoille tulon jälkeen hyvin harvoin leukaluun osteonekroosia (ks. kohta 4.8).

Jos potilaan suussa on parantumattomia avoimia pehmytkudosvaurioita, hoidon tai uuden hoitokson aloittamista pitää siirtää myöhemmäksi.

Jos potilaalla on muita samanaikaisia riskitekijöitä, hammastarkastusta ja ehkäisevää hammashoitoa sekä yksilöllistä hyöty-riski-arviota suositellaan ennen Ibandronic Acid Teva -hoidon aloittamista.

Leukaluun osteonekroosin kehittymisen riskin arvioinnissa pitää ottaa huomioon seuraavat riskitekijät:

- luun resorptiota estävän lääkevalmisteen teho (riski on suurempi erittäin tehokkaiden yhdisteiden käytössä), antoreitti (riski on suurempi parenteraalisen annon yhteydessä) ja luun resorptioon vaikuttavan hoidon kumulatiivinen annos
- syöpä, muut samanaikaiset sairaudet (esim. anemia, veren hyytymishäiriöt, infektiot), tupakointi
- muu samanaikainen hoito: kortikosteroidit, solunsalpaajahoido, angiogeneesin estäjät, pään ja kaulan alueen sädehoito
- huono suuhygienia, periodontaaliset sairaudet, huonosti sopivat hammasproteesit, aiemmat hammassairaudet, invasiiviset hammastoimenpiteet, esim. hampaanpoisto.

Potilaita pitää kehottaa huolehtimaan hyvästä suuhygieniasta, käymään hammastarkastuksissa säännöllisesti ja ilmoittamaan heti Ibandronic Acid Teva -hoidon aikana suussa havaitsemistaan oireista, kuten hampaan liikkumisesta, kivusta tai turpoamisesta, eritevuodosta tai haavaumista, jotka eivät parane. Invasiivisia hammastoimenpiteitä tulee tehdä hoidon aikana vain tarkan harkinnan jälkeen ja niiden tekemistä juuri ennen Ibandronic Acid Teva -valmisteen antamista tai pian sen jälkeen pitää välttää.

Jos potilaalle kehitty leukaluun osteonekroosi, potilaan hoitosuunnitelma pitää tehdä hoitavan lääkärin ja leukaluun osteonekroosin hoitoon perehtyneen hammaslääkärin tai suukirurgin tiiviissä yhteistyössä. Ibandronic Acid Teva -hoidon keskeyttämistä tilapäisesti pitää harkita, kunnes leukaluun osteonekroosi paranee ja jos mahdollista, kunnes siihen liittyviä riskitekijöitä on saatu vähennettyä.

Korvakäytävän osteonekroosi

Korvakäytävän osteonekroosia on ilmoitettu bisfosfonaattien käytön ja lähinnä pitkäaikaisen hoidon yhteydessä. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisia riskitekijöitä ovat steroidien käyttö ja kemoterapia ja/tai paikalliset riskitekijät, kuten infektio tai trauma. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisuus on huomioitava, jos bisfosfonaatteja saavalla potilaalla ilmenee korvaoireita, krooniset korvatulehdukset mukaan lukien.

Epätyypilliset reisiluun murtumat

Epätyypillisiä subtrokanteerisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoitoa osteoporoosiin. Tällaisia poikkittaisia tai lyhyitä, vinoja murtumia voi ilmetä missä tahansa reisiluun pienen trokanterin alapuolen ja nivelnastan yläpuolisen alueen välissä. Näitä murtumia tapahtuu yleensä hyvin pienten traumojen yhteydessä tai ilman traumaa, jotkut potilaat voivat kokea kipua reidessä tai nivusissa. Usein murtumat muistuttavat ensin rasisuurtumia ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa ne muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat saattavat olla molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluu on tutkittava, jos bisfosfonaattihoitoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös

raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätyypillistä reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja keskeyttämiss päätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arvioon. Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista mahdollisista bisfosfonaattihoidon aikana ilmenevistä reisi-, lonkka- tai nivuskivuista, ja tällaisista oireista kertovat potilaat on tutkittava mahdollisen reisiluun epätäydellisen murtuman varalta.

Munuaisten vajaatoiminta

Vähäisestä kokemuksesta johtuen Ibandronic Acid Tevan käyttöä ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min (ks. kohta 5.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmiste-ruoka-yhteisvaikutus

Suun kautta otetun ibandronihapon biologinen hyötyosuus yleensä pienenee ruoan kanssa otettaessa. Erityisesti kalsiumia (kuten maito) tai muita monenarvoisia kationeja (kuten alumiinia, magnesiumia, rautaa) sisältävät valmisteet häiritsevät todennäköisesti Ibandronic Acid Teva -tablettien imeytymistä, mihin myös eläinkokeet viittaavat. Tämän vuoksi potilaiden pitää olla syömättä/juomatta yön yli (ainakin 6 tuntia) ennen Ibandronic Acid Tevan ottamista ja jatkaa paastoamista yhden tunnin ajan Ibandronic Acid Tevan ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.2).

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Metabolisia yhteisvaikutuksia ei pidetä todennäköisenä, koska ibandronihappo ei estä pääasiallisia ihmisen maksan P450 -isoentsyymejä, eikä sen ole todettu indusoivan maksan sytokromi P450-järjestelmää rotilla (ks. kohta 5.2). Ibandronihappo eliminoituu erittymällä munuaisten kautta, eikä se metaboloidu elimistössä.

Kalsiumia sisältävät lisäravinteet, antasidit ja tietyt monenarvoisia kationeja sisältävät, suun kautta otettavat lääkevalmisteet.

Kalsiumia sisältävät lisäravinteet, antasidit ja tietyt monenarvoisia kationeja (kuten alumiini, magnesium, rauta) sisältävät suun kautta otettavat lääkevalmisteet häiritsevät todennäköisesti Ibandronic Acid Tevan imeytymistä. Tämän vuoksi potilaiden ei pidä ottaa muita lääkkeitä ainakaan 6 tuntiin ennen Ibandronic Acid Tevan ottamista eikä tuntiin Ibandronic Acid Tevan ottamisen jälkeen.

Asetyyylisalisyylihappo ja tulehduskipuläkkeet

Koska asetyyylisalisyylihapon, tulehduskipuläkkeiden ja bisfosfonaattien käyttöön liittyy maha-suolikanavan ärsytystä, näiden samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen (ks. kohta 4.4).

H₂-salpaajat tai protonipumpun estäjät

Ibandronihapon päivittäistä ja kuukausittaista annostelua vertailtiin tutkimuksessa BM 16549, johon otettiin mukaan yli 1500 potilasta. Näistä 14 % käytti histamiinin (H₂) salpaajia tai protonipumpun estäjiä yhden vuoden ja 18 % kahden vuoden jälkeen. Heillä ruoansulatuskanavan yläosan tapahtumien ilmaantuvuus oli samaa luokkaa sekä ibandronihappoa 2,5 mg päivässä saaneilla että 150 mg kerran kuukaudessa saaneilla.

Terveille, vapaaehtoisille miespuolisille koehenkilöille ja postmenopausaalisille naisille laskimonsisäisesti annettu ranitidiini aiheutti ibandronihapon biologisen hyötyosuuden lisääntymisen noin 20 %, luultavasti mahahapon happamuuden vähenemisen vuoksi. Tämä lisäys on kuitenkin ibandronihapon normaalin biologisen hyötyosuuden vaihtelurajoissa, joten annoksen muutosta ei pidetä tarpeellisena, kun Ibandronic Acid Teva -tabletteja annetaan yhdessä H₂-salpaajan tai muiden mahahapon pH:ta nostavien lääkeaineiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ibandronic Acid Teva on tarkoitettu vain postmenopausaalisille naisille eivätkä hedelmällisessä iässä olevat naiset saa käyttää sitä.

Ibandronihapon käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa ei ole riittävästi tietoa. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa on havaittu jonkinasteista lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Ibandronic Acid Teva -tabletteja ei saa käyttää imetyksen aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö ibandronihappo äidinmaitoon. Imettävien rottien maidossa esiintyi ibandronihappoa pieninä pitoisuuksina laskimonsisäisen annon jälkeen. Ibandronic Acid Teva -tabletteja ei saa käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Ibandronihapon vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Ibandronihappo heikensi rottien hedelmällisyyttä oraalisisä lisäntymistutkimuksissa. Kun käytettiin suuria päiväannoksia, se heikensi rottien hedelmällisyyttä laskimonsisäisissä lisäntymistutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisen ja farmakokineettisen profiilin sekä raportoitujen haittavaikutusten perusteella Ibandronic Acid Tevalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Vakavimpia raportoituja haittavaikutuksia ovat anafylaktinen reaktio/sokki, reisiluun epätyypilliset murtumat, leukaluun osteonekroosi, maha-suolikanavan ärsytys ja silmätulehdus (ks. kohta Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus ja kohta 4.4). Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat nivelsärky ja influenssan kaltaiset oireet. Näitä oireita havaittiin yleensä ensimmäisen annoksen yhteydessä ja ne olivat yleensä lyhytkestoisia ja voimakkuudeltaan lieviä tai kohtalaisia ja hävisivät hoitoa jatkettaessa ilman erityisiä hoitotoimenpiteitä (ks. kohta ”Influenssan kaltainen sairaus”).

Taulukoitu haittavaikutusluettelo

Taulukossa 1 on lueteltu kaikki tiedossa olevat haittavaikutukset. Suun kautta annetun ibandronihapon 2,5 mg:n päiväannostelun turvallisuutta tutkittiin 1251 potilaalla, joita hoidettiin neljässä kliinisessä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa. Näistä potilaista suurin osa oli mukana kolmevuotisessa murtumia selvittäneessä pivotaalitutkimuksessa (MF 4411).

Kaksivuotisessa postmenopausaalisilla, osteoporoosia sairastavilla naisilla tehdyssä tutkimuksessa (BM 16549) ibandronihapon 150 mg:n kuukausiannostelun ja ibandronihapon 2,5 mg:n päiväannostelun yleinen turvallisuus oli samankaltainen. Haittavaikutuksia kokeneiden potilaiden osuus oli yhden vuoden käytön jälkeen 22,7 % ja kahden vuoden käytön jälkeen 25,0 % otettaessa ibandronihappoa 150 mg kerran kuukaudessa. Useimmat haittavaikutukset eivät vaatineet hoidon keskeyttämistä.

Alla luetellaan haittavaikutukset MedDRA-elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan.

Yleisyysluokituksessa on noudatettu seuraavaa käytäntöä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Haittavaikutukset, joita esiintyi postmenopausaalisilla osteoporoosipotilailla, jotka faasin III tutkimuksissa BM 16549 ja MF 4411 tai markkinoilletulon jälkeen saivat ibandronihappoa 150 mg kerran kuukaudessa tai ibandronihappoa 2,5 mg päivässä.

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä		Astman paheneminen	Yliherkkyysoireyhtymä	Anafylaktinen reaktio/sokki*†
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimaus		
Silmät			Silmätulehdus *†	
Ruoansulatus-elimistö*	Ruokatorvitulehdus, gastriitti, ruokatorven refluksitauti, dyspepsia, ripuli, vatsakipu, pahoinvointi	Ruokatorven tulehdus mukaan lukien haavaumat tai ahtaumat ja nielemishäiriö, oksentelu, ilmavaivat	Pohjukaissuolitulehdus	
Iho ja ihonalainen kudokset	Ihottuma		Angioedeema, kasvojen turvotus, urtikaria	Stevens-Johnsonin oireyhtymä†, erythema multiforme†, rakkulainen dermatiitti†
Luusto, lihakset ja sidekudokset	Nivelsärky, lihaskipu, tuki- ja liikuntaelinten kipu, lihaskouristus, tuki- ja liikuntaelinten jäykkyys	Selkäkipu	Epätavalliset subtrokanteeriset ja diafysealiset reisiluun murtumat	Leukaluun osteonekroosi *†, korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus)†
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Influenssan kaltainen sairaus*	Uupumus		

* Katso lisätietoa alla

† Havaittu markkinoilletulon jälkeen.

Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Ruoansulatuskanavan haittavaikutukset

Potilaat, joilla oli aikaisemmin todettu ruoansulatuskanavan sairaus, kuten peptinen haava (joka ei ole hiljattain vuotanut tai vaatinut sairaalahoitoa), sekä potilaat, joiden dyspepsia tai refluksitauti oli kontrollissa lääkityksellä, olivat mukana kerran kuukaudessa annostelun hoitotutkimuksessa. Potilaiden ruoansulatuskanavan yläosan haittatapahtumien ilmaantuvuudessa ei todettu eroja annosteltaessa 150 mg kerran kuukaudessa tai 2,5 mg päivässä.

Influenssan kaltainen sairaus

Influenssan kaltaisena sairautena raportoitiin akuutin vaiheen reaktioita tai oireita kuten lihaskipua, nivelsärkyä, kuumetta, vilunväristyksiä, väsymystä, pahoinvointia, ruokahaluttomuutta tai luukipua

Leukaluun osteonekroosi

Leukaluun osteonekroositapauksia on raportoitu lähinnä syöpäpotilailla, jotka käyttävät luun resorptiota estäviä lääkevalmisteita, kuten ibandronihappoa (ks. kohta 4.4.) Leukaluun osteonekroositapaukset on raportoitu ibandronihapon markkinoille tulon jälkeen.

Silmätulehdus

Ibandronihapon käyttäjillä on raportoitu silmätulehduksia esim. uveiittia, episkleriittiä ja skleriittiä. Joissakin tapauksissa oireet eivät hävinneet ennen ibandronihapon käytön lopettamista.

Anafylaktinen reaktio/shokki

Anafylaktisia reaktioita/sokkeja, myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu ibandronihappoa laskimoon saaneilla potilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ibandronic Acid Teva -valmisteiden yliannostuksen hoidosta ei ole olemassa mitään erityisiä tietoja. Samaan lääkeaineryhmään kuuluvien muiden lääkeaineiden tietojen perusteella voidaan kuitenkin olettaa, että suun kautta otettu yliannos aiheuttaa ruoansulatuskanavan yläosaan kohdistuvia haittavaikutuksia (kuten mahavaivoja, dyspepsiaa, ruokatorvitulehdusta, gastriittia tai haavaumia) tai hypokalsemiaa. Maitoa tai antasidit tulisi käyttää Ibandronic Acid Teva -tablettien sitomiseen, ja kaikkia haittavaikutuksia tulisi hoitaa oireenmukaisesti. Ruokatorven ärsytyksen vaaran vuoksi potilasta ei saa oksennuttaa ja hänen on pysyttävä pystyasennossa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luukudokseen vaikuttavat lääkkeet, bisfosfonaatit, ATC-koodi: M05BA06

Vaikutusmekanismi

Ibandronihappo on erittäin potentti bisfosfonaatti, joka kuuluu tyyppiä sisältävien bisfosfonaattiyhdisteiden ryhmään. Näiden vaikutus kohdistuu selektiivisesti luukudokseen ja erityisesti osteoklastien toiminnan estämiseen vaikuttamatta suoraan luun muodostumiseen. Ibandronihappo ei häiritse osteoklastien muodostumista prekursorisoluista. Se saa aikaan luumassan progressiivista nettolisäystä ja vähentää murtumien esiintymistiheyttä alentamalla kiihtynyttä luun vaihtumisnopeutta postmenopausaalisilla naisilla kohti premenopausaalista tasoa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ibandronihapon farmakodynaaminen vaikutus on luun resorption esto. Ibandronihappo estää sukurauhastoiminnan lakkauttamisen, retinoidien käytön sekä kasvainten tai kasvainuutteiden käytön kautta kokeellisesti aiheutetun luun tuhoutumisen *in vivo*. Nuorilla, nopeasti kasvavilla rotilla myös endogeeninen luun resorptio estyy, jolloin normaali luumassa lisääntyy suhteessa verrokkeihin. Eläinmallit vahvistavat, että ibandronihappo on erittäin potentti osteoklastien aktiivisuuden estäjä. Kasvavilla rotilla ei havaittu heikentynyttä mineralisaatiota edes annoksilla, jotka olivat yli 5000-kertaisia osteoporoosin hoidossa käytettyihin annoksiin verrattuna.

Sekä päivittäin että jaksoittaisesti annosteltaessa (pitkätetty lääkkeetön jakso) pitkäaikaisessa käytössä rotilla, koirilla ja apinoilla muodostunut uudisluu oli laadultaan normaalia ja luun mekaaninen lujuus säilyi tai lisääntyi jopa toksisia annoksia käytettäessä. Ihmisillä ibandronihapon murtumia estävä teho annosteltaessa päivittäin ja jaksoittain (9–10 viikon ibandronihapon lääkkeetön jakso) osoitettiin kliinisessä tutkimuksessa (MF 4411).

Eläinmalleissa ibandronihappo aiheutti annoksesta riippuvaisia, luun resorption estymistä osoittavia biokemiallisia muutoksia mukaan lukien luun kollageenin hajoamista osoittavien virtsan

biokemiallisten merkkiaineiden, kuten deoksyriidinoliinin ja tyypin I kollageenin ristisidoksia sisältävän N-telopeptidin (NTX), pitoisuuksien laskua virtsassa.

Faasi I:n bioekvivalenssitutkimuksessa 72 postmenopausaalille naiselle annettiin kaikkiaan neljä 150 mg:n annosta perorallisesti joka 28. päivä. Ensimmäisen annoksen jälkeen CTX-peptidien estymistä seerumissa havaittiin jo 24 tunnin kuluttua annoksesta (eston mediaani 28 %). Maksimaalinen esto (mediaani 69 %) todettiin kuusi päivää myöhemmin. Kuusi päivää kolmannelta ja neljännestä annoksesta maksimaalisen eston mediaani oli 74 %. 28 päivän kuluttua neljännen annoksen jälkeen havaittiin eston mediaanin pienentyneen 56 %:iin. Luun resorptiota osoittavien biokemiallisten merkkiaineiden suppressio alkoi kumoutua, kun lääkitystä ei enää jatkettu.

Kliininen teho

Itsenäiset riskitekijät, esim. matala luun mineraalitiheys, ikä, aikaisempi murtumien esiintyvyys, murtumien esiintyvyys suvussa, nopea luun vaihdunta ja alhainen painoindeksi (BMI), on huomioitava määriteltäessä kenellä naisista on kohonnut osteoporoottisten murtumien riski.

Ibandronihappo 150 mg kerran kuukaudessa

Luun mineraalitiheys (BMD)

Kaksivuotisessa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (BM 16549) osteoporoosia sairastavilla postmenopausaalisilla naisilla (lannerangan BMD alle -2,5 SD (T score) lähtötilanteessa) ibandronihapon 150 mg:n annon kerran kuukaudessa osoitettiin olevan luun mineraalitiheyden lisäyksessä vähintään yhtä tehokas kuin ibandronihapon 2,5 mg:n päiväannostelun. Tämä todettiin sekä yhden vuoden primaarianalyysien että kahden vuoden varmistusanalyysien loppuvaiheessa (Taulukko 2).

Taulukko 2: Keskimääräinen, suhteellinen lannerangan, lonkan, reisiluun kaulan ja trokantterin BMD:n muutos lähtötasosta yhden vuoden (primaarianalyysi) ja kahden vuoden hoidon jälkeen (per protocol-periaatteella) tutkimuksessa BM 16549.

	Yhden vuoden tulokset tutkimuksessa BM 16549		Kahden vuoden tulokset tutkimuksessa BM 16549	
	Ibandronihappo 2,5 mg päivässä (n = 318)	Ibandronihappo 150 mg kerran kuukaudessa (n = 320)	Ibandronihappo 2,5 mg päivässä (n = 294)	Ibandronihappo 150 mg kerran kuukaudessa (n = 291)
Keskimääräiset, suhteelliset muutokset lähtötasosta % [95 % CI]				
Lannerangan (L2-L4) BMD	3,9 [3,4, 4,3]	4,9 [4,4, 5,3]	5,0 [4,4, 5,5]	6,6 [6,0, 7,1]
Lonkan BMD	2,0 [1,7, 2,3]	3,1 [2,8, 3,4]	2,5 [2,1, 2,9]	4,2 [3,8, 4,5]
Reisiluun kaulan BMD	1,7 [1,3, 2,1]	2,2 [1,9, 2,6]	1,9 [1,4, 2,4]	3,1 [2,7, 3,6]
Trokantterin BMD	3,2 [2,8, 3,7]	4,6 [4,2, 5,1]	4,0 [3,5, 4,5]	6,2 [5,7, 6,7]

Lannerangan BMD:n lisäyksen prospektiivisesti suunnitellussa analyysissä ibandronihapon 150 mg:n anto kerran kuukaudessa osoittautui paremmaksi kuin ibandronihapon 2,5 mg:n päivittäisannostelu yhden (p = 0,002) ja kahden (p < 0,001) vuoden kohdalla.

Ibandronihapon 150 mg:n annostelulla kerran kuukaudessa olleista potilaista 91,3 % (p = 0,005) ja ibandronihapon 2,5 mg:n päiväannostelulla olleista 84,0 % sai vasteen, kun vasteeksi määriteltiin lannerangan BMD:n lisäys tai ylläpito lähtötasoon verrattuna vuoden kuluttua (primaarinen analyysi). Kahden vuoden kohdalla tulokset olivat vastaavasti 93,5 % (p = 0,004) ibandronihappoa 150 mg kerran kuukaudessa saaneilla ja 86,4 % ibandronihappoa 2,5 mg päivässä saaneilla.

Kun vasteena käytettiin koko lonkan BMD:n lisäystä tai ylläpitoa vuoden hoidon jälkeen lähtötasoon verrattuna, 90,0 % ($p < 0,001$) ibandronihapon 150 mg:n annostelulla kerran kuukaudessa olleista potilaista ja 76,7 % ibandronihapon 2,5 mg:n päiväannostelulla olleista sai vasteen. Kun kahden vuoden kohdalla vasteena käytettiin koko lonkan BMD:n lisäystä tai ylläpitoa lähtötasoon verrattuna, 93,4 % ($p < 0,001$) ibandronihapon 150 mg:n annostelulla kerran kuukaudessa olleista potilaista ja 78,4 % ibandronihapon 2,5 mg:n päiväannostelulla olleista sai vasteen.

Kun arvioitiin tiukemmin kriteerein, joissa yhdistettiin sekä lannerangan että koko lonkan BMD:t vuoden hoidon jälkeen, 83,9 % ($p < 0,001$) ibandronihappoa 150 mg kerran kuukaudessa ja 65,7 % ibandronihappoa 2,5 mg päivässä ottaneista saivat vasteen. Kahden vuoden kohdalla 87,1 % ($p < 0,001$) ibandronihappoa 150 mg kerran kuukaudessa saaneista ja 70,5 % ibandronihappoa 2,5 mg päivittäin saaneista potilaista sai näillä kriteereillä vasteen.

Luun aineenvaihduntaa kuvaavat biokemialliset merkkiaineet

Seerumin CTX-pitoisuuksien kliinisesti merkittävää vähenemistä havaittiin kaikkina mittausajankohtina (3, 6, 12, ja 24 kk hoidon aloittamisesta). 150 mg:n kuukausiannostuksella mediaanin suhteellinen muutos lähtötasosta yhden vuoden jälkeen (primaarianalyysi) oli -76 % ja 2,5 mg:n päiväannostuksella -67 %. Kahden vuoden kohdalla mediaanin suhteellinen muutos oli 150 mg:n kuukausiannostelulla -68 % ja vastaavasti -62 % 2,5 mg:n päiväannostuksella.

Vuoden kohdalla 150 mg ibandronihappoa kerran kuukaudessa saaneista potilaista 83,5 % ($p = 0,006$) sai vasteen (≥ 50 %:n vähennys lähtötasosta) verrattuna 2,5 mg ibandronihappoa päivässä saaneiden potilaiden 73,9 %:iin. Kahden vuoden kohdalla 150 mg kerran kuukaudessa saaneista potilaista 78,7 % ($p = 0,002$) sai vasteen verrattuna vastaavasti 2,5 mg päivässä saaneiden potilaiden 65,6 %:iin.

Tutkimuksen BM 16549 tulosten perusteella voidaan ibandronihapon 150 mg:n kuukausiannostuksen olettaa olevan vähintään yhtä tehokas estämään murtumia kuin ibandronihapon 2,5 mg:n päiväannostuksen.

Ibandronihappo 2,5 mg kerran päivässä

Kolme vuotta kestäneessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa murtumien estotutkimuksessa (MF 4411) osoitettiin tilastollisesti merkitsevä ja lääketieteellisesti merkityksellinen väheneminen uusien radiologisesti todettujen nikamaluhistumien ja kliinisten nikamamurtumien ilmaantuvuudessa (taulukko 3). Tässä tutkimuksessa käytettiin ibandronihapon suun kautta otettavaa annosta 2,5 mg päivässä ja tutkimushoitona jaksoittain 20 mg. Ibandronihappo otettiin 60 minuuttia ennen päivän ensimmäistä ruoka- tai juoma-annosta (lääkkeen oton jälkeinen paasto). Tutkimukseen otettiin mukaan 55–80-vuotiaita naisia, joiden menopaussista oli ainakin viisi vuotta ja joilla lannerangan BMD oli 2–5 SD:tä alle premenopausaalisen keskiarvon (T score) ainakin yhdessä nikamassa [L1–L4]. Lisäksi sisäänottokriteerinä oli 1–4 nikamamurtuman esiintyminen. Kaikki potilaat saivat 500 mg kalsiumia ja 400 IU:ta D-vitamiinia päivittäin. Tehoa tutkittiin 2928 potilaalla. Ibandronihapolla (2,5 mg päivässä) saavutettiin tilastollisesti merkitsevä ja lääketieteellisesti merkityksellinen väheneminen uusien nikamamurtumien ilmaantuvuudessa. Tämä annostus vähensi uusien, radiologisesti todettujen nikamamurtumien esiintymistä 62 % ($p = 0,0001$) kolme vuotta kestäneen tutkimuksen aikana. Kahden vuoden hoidon jälkeen suhteellinen riski oli vähentynyt 61 % ($p = 0,0006$). Yhden vuoden hoidon jälkeen ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,056$). Murtumia estävä vaikutus säilyi koko tutkimuksen ajan eikä tehon heikkenemisestä ajan mittaan havaittu merkkejä. Kliinisten nikamamurtumien ilmaantuvuus väheni myös merkittävästi eli 49 % ($p = 0,011$). Ibandronihapon voimakasta vaikutusta nikamamurtumiin kuvastaa myös se, että potilaan pituuden menetys väheni tilastollisesti merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna ($p < 0,0001$).

Taulukko 3: Tulokset kolmen vuoden tutkimuksesta MF 4411, jossa selvitettiin murtumia (% , 95 %:n luottamusväli)

	Lumelääke (n = 974)	Ibandronihappo 2,5 mg päivässä (n = 977)
--	------------------------	---

Uusien nikamaluhistumien suhteellisen riskin väheneminen		62 % (40,9, 75,1)
Uusien nikamaluhistumien ilmaantuvuus	9,56 % (7,5, 11,7)	4,68 % (3,2, 6,2)
Kliinisten nikamamurtumien suhteellisen riskin väheneminen		49 % (14,03, 69,49)
Kliinisten nikamamurtumien ilmaantuvuus	5,33 % (3,73, 6,92)	2,75 % (1,61, 3,89)
Mineraalitiheys (BMD) – lannerangasta mitattu keskimääräinen muutos kolmen vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	1,26 % (0,8, 1,7)	6,54 % (6,1, 7,0)
Mineraalitiheys (BMD) – koko lonkan alueesta mitattu keskimääräinen muutos kolmen vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	-0,69 % (-1,0, -0,4)	3,36 % (3,0, 3,7)

Ibandronihapon tehoa tutkittiin lisäksi tekemällä alaryhmäanalyysi potilasjoukolla, jonka lähtötason lannerangan BMD:n T-score oli alle -2,5. Nikamamurtumien riskin väheneminen tässä ryhmässä oli hyvin yhdenmukaista koko potilasjoukon tulosten kanssa.

Taulukko 4: Tulokset murtumia selvittävästä kolmen vuoden tutkimuksesta MF 4411 (% luottamusväli 95 %) potilailla, joilla lähtötason lannerangan BMD:n T-score oli alle -2,5.

	Lumelääke (n = 587)	Ibandronihappo 2,5 mg päivässä (n = 575)
Uusien nikamaluhistumien suhteellisen riskin väheneminen		59 % (34,5, 74,3)
Uusien nikamaluhistumien ilmaantuvuus	12,54 % (9,53, 15,55)	5,36 % (3,31, 7,41)
Kliinisten nikamamurtumien suhteellisen riskin väheneminen		50 % (9,49, 71,91)
Kliinisten nikamamurtumien ilmaantuvuus	6,97 % (4,67, 9,27)	3,57 % (1,89, 5,24)
Mineraalitiheys (BMD) – lannerangasta mitattu keskimääräinen muutos kolmen vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	1,13 % (0,6, 1,7)	7,01 % (6,5, 7,6)
Mineraalitiheys (BMD) – koko lonkan alueesta mitattu keskimääräinen muutos kolmen vuoden kuluttua suhteessa lähtötasoon	-0,70 % (-1,1, -0,2)	3,59 % (3,1, 4,1)

Huomioitaessa tutkimuksen MF 4411 koko potilasjoukko nikaman ulkopuolisten murtumien vähentymistä ei havaittu. Kuitenkin päivittäin otettava ibandronihappo vaikutti olevan tehokas korkean riskin potilaiden alaryhmässä (reisiluun kaulan mineraalitiheyden T-score < -3,0), jossa nikaman ulkopuolisten murtumien riski väheni 69 %.

Päivittäinen hoito 2,5 mg:n annoksella sai aikaan BMD:n enenevän lisääntymisen sekä nikamissa että luuston muissa osissa.

Lannerangan BMD lisääntyi kolmessa vuodessa 5,3 % verrattuna lumelääkkeeseen ja 6,5 % verrattuna lähtötasoon. Mineraalitiheyden lisäykset lonkassa verrattuna lähtötasoon olivat seuraavat: reisiluun kaulan alue 2,8 %, koko lonkan alue 3,4 % ja trokantterialue 5,5 %. Luun vaihduntaa kuvaavien

biokemiallisten merkkiaineiden (kuten virtsan CTX ja seerumin osteokalsiini) pitoisuudet vähenivät odotetusti menopaussia edeltävälle tasolle ja maksimaalinen esto saavutettiin 3–6 kuukauden kuluessa. Luun resorptiota kuvaavissa biokemiallisissa merkkiaineissa havaittiin kliinisesti merkittävä väheneminen (50 %) jo yhden kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta käytettäessä ibandronihapon annosta 2,5 mg. Lääkityksen lopettamisen jälkeen luun resorptionopeus kiihtyy ja palautuu hoitoa edeltävälle patologiselle, postmenopausaaliseen osteoporoosiin liittyvälle tasolle. Postmenopausaalisilta naisilta kahden ja kolmen vuoden hoidon jälkeen otetuissa koepaloissa luu oli normaalilaatuista eikä merkkejä poikkeavasta mineralisaatiosta havaittu.

Pediatriiset potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)

Ibandronihappoa ei ole tutkittu pediatriisilla potilailla, joten teho- ja turvallisuustietoa ei ole saatavana tälle potilasryhmälle.

5.2 Farmakokinetiikka

Useissa eläimillä ja ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu, että ibandronihapon primääriset farmakologiset vaikutukset luuhun eivät ole suoraan verrannollisia sen todelliseen pitoisuuteen plasmassa.

Imeytyminen

Ibandronihapon imeytyminen ruoansulatuskanavan yläosassa on nopeaa suun kautta otetun annoksen jälkeen, ja pitoisuus plasmassa suurenee samassa suhteessa annoksen kanssa aina suun kautta otettuun 50 mg:n annokseen asti, jota suuremmilla annoksilla pitoisuus plasmassa suurenee enemmän kuin suhteessa annokseen. Mitatut enimmäispitoisuudet plasmassa saavutettiin 0,5–2 tunnissa (mediaani 1 tunti), kun valmiste otettiin tyhjiin mahaan, ja absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli noin 0,6 %. Imeytynyt määrä vähenee, jos lääke otetaan ruoan tai juomien (muun kuin juomaveden) kanssa. Biologinen hyötyosuus alenee noin 90 %, kun ibandronihappoa otetaan normaalin aamiaisen yhteydessä verrattuna paastoavilla henkilöillä havaittuun hyötyosuuteen. Biologinen hyötyosuus ei heikkene merkittävästi, kun ibandronihappo otetaan 60 minuuttia ennen päivän ensimmäistä ateriaa. Biologinen hyötyosuus alenee ja lisäys mineraalitiheydessä jää pienemmäksi, jos ruokaa tai juomaa nautitaan ennen kuin on kulunut 60 minuuttia ibandronihapon ottamisesta.

Jakautuminen

Ibandronihappo sitoutuu nopeasti luuhun tai erittyy virtsaan alkuvaiheen systeemisen altistuksen jälkeen. Loppuvaiheen jakautumistilavuus ihmisillä on ainakin 90 l, ja luuhun sitoutuva osuus on arviolta 40–50 % verenkierrossa olevasta annoksesta. Ibandronihappo sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin on noin 85–87-prosenttisesti (määritettynä *in vitro* terapeuttisilla lääkeainepitoisuuksilla) ja tämän vuoksi mahdollisuus yhteisvaikutuksiin muiden lääkevalmisteiden kanssa syrjäyttämisen seurauksena on vähäinen.

Biotransformaatio

Ei ole olemassa näyttöä siitä, että ibandronihappo metaboloituu eläimillä tai ihmisillä.

Eliminaatio

Ibandronihapon imeytynyt osuus poistuu verenkierrosta imeytymällä luustoon (tämän osuudeksi on arvioitu 40–50 % menopaussin ohittaneilla naisilla) ja loppu eliminoituu muuttumattomana munuaisten kautta. Ibandronihapon imeytymätön osuus poistuu muuttumattomana ulosteiden mukana.

Havaittu laskennallinen puoliintumisaika vaihtelee suuresti, mutta loppuvaiheen puoliintumisaika on yleensä 10–72 h. Todellinen terminaalinen puoliintumisaika on kuitenkin todennäköisesti olennaisesti pidempi, kuten muillakin bisfosfonaateilla, koska laskennalliset arvot riippuvat suurelta osin tutkimuksen kestosta, käytetystä annoksesta sekä määrityksen herkkyydestä. Alussa havaittu pitoisuus plasmassa laskee nopeasti ja saavuttaa 10 % huippupitoisuudesta kolmen tunnin sisällä laskimonsisäisen tai kahdeksan tunnin sisällä suun kautta otetun annoksen jälkeen. Ibandronihapon kokonaispuhdistuma on pieni ja keskiarvo vaihtelee välillä 84–160 ml/min. Munuaispuhdistuma (noin 60 ml/min terveillä postmenopausaalisilla naisilla) vastaa 50–60 % kokonaispuhdistumasta ja on yhteydessä kreatiniinipuhdistumaan. Laskennallisen

kokonaispuhdistuman ja munuaispuhdistuman välisen eron katsotaan heijastavan luuhun imeytyvää osuutta.

Eritymisreittiin ei näyttäisi kuuluvan tunnettuja happamia tai emäksisiä kuljetussysteemejä, jotka ovat mukana muiden lääkeaineiden erittymisessä. Ibandronihappo ei estä pääasiallisia ihmisen maksan P450 -isoentsyymejä, eikä sen ole todettu indusoivan maksan sytokromi P450 -järjestelmää rotilla.

Farmakokinetiikka kliinisissä erityistapauksissa

Sukupuoli

Ibandronihapon biologinen hyötyosuus ja farmakokinetiikka ovat samanlaisia miehillä ja naisilla.

Rotu

Ibandronihapon jakautumisessa ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä eroja eri etnistä alkuperää (aasialaiset ja valkoihoiset) olevien henkilöiden välillä. Afrikkalaista syntyperää olevista potilaista tutkimustuloksia on saatavilla rajoitetusti.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Eriasteisessa munuaisten vajaatoiminnassa ibandronihapon munuaispuhdistuma on suoraan verrannollinen kreatiniinipuhdistumaan.

Annosta ei tarvitse säätää potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min), kuten havaittiin tutkimuksessa BM 16549, jossa enemmistöllä potilaista oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta.

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) sairastavilla henkilöillä, jotka saivat ibandronihappoa 10 mg vuorokaudessa suun kautta 21 vuorokauden ajan, lääkeaineen pitoisuus plasmassa oli 2–3 kertaa suurempi kuin henkilöillä, joiden munuaisten toiminta oli normaali ja ibandronihapon kokonaispuhdistuma oli 44 ml/min. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä, jotka saivat ibandronihappoa 0,5 mg laskimoon, kokonaispuhdistuma pieneni 67 %, munuaispuhdistuma 77 % ja muu kuin munuaispuhdistuma 50 %, mutta siedettävyyttä ei heikentynyt altistuksen suurentuessa. Vähäisen kliinisen kokemuksen vuoksi ibandronihapon käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Ibandronihapon farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla loppuvaiheen munuaissairauden hoitoon käytetään muuta kuin hemodialyysia. Ibandronihapon farmakokinetiikkaa ei tunneta näillä potilailla eikä sitä pitäisi käyttää tällaisissa tapauksissa.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)

Ibandronihapon käytöstä ei ole olemassa farmakokineettisiä tietoja potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Maksalla ei ole merkittävää osuutta ibandronihapon puhdistumassa, koska ibandronihappo ei metaboloitu vaan poistuu erittymällä munuaisten kautta ja sitoutumalla luuhun. Siksi annoksen muuttaminen ei ole tarpeen maksan vajaatoiminnassa.

Iäkkäät potilaat (ks. kohta 4.2)

Monimuuttuja-analysissä iällä ei havaittu olevan itsenäistä vaikutusta mihinkään tutkittuun farmakokineettiseen parametriin. Koska munuaisten toiminta kuitenkin heikkenee iän myötä, se on ainoa huomioon otettava tekijä (ks. munuaisten vajaatoimintaa koskeva kohta).

Pediatriiset potilaat (ks. kohdat 4.2 ja 5.1)

Ibandronihapon käyttöä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koirilla toksisia vaikutuksia, kuten merkkejä munuaisvauriosta, havaittiin vasta lääkeaineen altistuksilla, joita pidetään huomattavasti ihmisen suurinta altistusta suurempana. Näin ollen näillä tuloksilla ei katsota olevan suurta merkitystä kliinisen käytön kannalta.

Mutageenisuus/karsinogeenisuus

Karsinogeenisuuteen viittaavia vaikutuksia ei havaittu. Geenitoksisuuskokeissa ei havaittu viitteitä ibandronihapon vaikutuksista geeneihin.

Reproduktiotoksisuus

Ibandronihapolla ei havaittu olevan suoria sikiöön kohdistuvia toksisia eikä teratogeenisiä vaikutuksia rotilla ja kaniineilla oraalisen annon jälkeen. Haitallisia vaikutuksia ei havaittu myöskään rottien jälkeläisten (F₁) kehityksessä ekstrapoloitaessa altistus ainakin 35-kertaiseksi ihmisen altistukseen verrattuna. Rotilla tehdyissä oraalisisissa lisääntymistoksisuutta selvittävässä tutkimuksessa vaikutukset hedelmällisyyteen koostuivat implantaatiota edeltävien menetysten (preimplantation loss) lisääntymisistä, kun käytetty päiväannos oli 1 mg/kg tai suurempi. Rotilla tehdyissä laskimonsisäisissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ibandronihapon päiväannostuksen ollessa 0,3 mg/kg ja 1 mg/kg, ibandronihappo vähensi siittiöiden lukumäärää. Ibandronihappo heikensi miesten hedelmällisyyttä päiväannoksella 1 mg/kg ja naisten hedelmällisyyttä päiväannoksella 1,2 mg/kg. Rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuuskokeissa ibandronihapon haittavaikutukset olivat samoja, joita havaitaan bisfosfonaattien lääkeryhmässä. Näitä olivat hedelmöittyneen munasolun kiinnittymispaikkojen väheneminen kohdun limakalvolla, luonnollisen synnytyksen häiriöt (dystokia), sisäelinmuutosten lisääntyminen (munuaisallas-virtsanjohtin-syndrooma).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletitydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni K-30
Krospovidoni (tyyppi A)
Kolloidinen piidioksidi, vedetön
Steariinihappo.

Tabletin päällys:

Valkoinen Opadry white YS-1-7003:
Titaanidioksidi (E 171)
Hypromelloosi
Makrogoli 400
Polysorbaatti 80.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/Aclar/PVC – alumiiniläpipainopakkaukset 1 tai 3 tabletin kartonkikoteloissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.
Lääkevalmisteiden joutumista luontoon on vältettävä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/642/003	1 kalvopäällysteinen tabletti, PVC/Aclar/PVC – alumiiniläpipainopakkaus kartonkikotelossa
EU/1/10/642/004	3 kalvopäällysteistä tablettia, PVC/Aclar/PVC – alumiiniläpipainopakkaus kartonkikotelossa

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 17. syyskuuta 2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25. kesäkuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT JA RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
HU-4042 Debrecen
Unkari

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park
Eastbourne, East Sussex,
BN22 9AG
Iso-Britannia

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Alankomaat

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Ibandronic Acid Teva 50 mg: Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

Ibandronic Acid Teva 150 mg: Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei oleellinen.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ibandronic Acid Teva 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen
ibandronihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg ibandronihappoa (natriummonohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

tabletti, kalvopäällysteinen

28 kalvopäällysteistä tablettia

84 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Älä imeskele, pureskele tai murskaa tabletteja.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI

**NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/642/001 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/10/642/002 84 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ibandronic Acid Teva 50 mg tabl.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ibandronic Acid Teva 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen
ibandronihappo

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ibandronic Acid Teva 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
ibandronihappo

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg ibandronihappoa (natriummonohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

tabletti, kalvopäällysteinen

1 kalvopäällysteinen tabletti
3 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Älä imeskele, pureskele tai murskaa tabletteja.
Kerran kuukaudessa otettava tabletti.
Merkitse tabletin ottamispäivämäärä muistiin.

Kuukausi 1 / /
Kuukausi 2 / /
Kuukausi 3 / /

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/642/003 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/10/642/004 3 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Ibandronic Acid Teva 150 mg tabl.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ibandronic Acid Teva 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
ibandronihappo

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Pakkaus, jossa 3 kalvopäällysteistä tablettia
Kuukausi 1
Kuukausi 2
Kuukausi 3

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Ibandronic Acid Teva 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen ibandronihappo

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ibandronic Acid Teva on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ibandronic Acid Teva -tabletteja
3. Miten Ibandronic Acid Teva -tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ibandronic Acid Teva -tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ibandronic Acid Teva on ja mihin sitä käytetään

Ibandronic Acid Teva -tablettien vaikuttava aine on ibandronihappo ja se kuuluu lääkeaineryhmään bisfosfonaatit

Sinulle määrätään Ibandronic Acid Teva -tabletteja, jos olet aikuinen ja sinulla on luustoon levinnyt rintasyöpä ("luustometastaaseja").

- Se auttaa estämään luunmurtumia.
- Se auttaa estämään muita luustoon liittyviä ongelmia, jotka voivat vaatia leikkausta tai sädehoitoa.

Ibandronic Acid Teva vähentää kalsiumin vapautumista luustosta. Se auttaa pysäyttämään luustosi heikentymisen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ibandronic Acid Teva -tabletteja

Älä ota Ibandronic Acid Teva -tabletteja

- jos olet allerginen ibandronihapolle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on ruokatorven sairauksia, kuten ahtauma tai nielemisvaikeus
- jos et voi seistä tai istua pystyasennossa vähintään yhtä tuntia (60 minuuttia)
- jos sinulla on tai on ollut alhainen veren kalsiumpitoisuusarvo.

Älä käytä lääkettä, jos jokin edellä mainituista asioista koskee sinua. Jos olet epävarma, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen ennen Ibandronic Acid Teva -tablettien käytön aloittamista.

Varoitukset ja varotoimet

Ibandronic Acid Teva -valmistetta syöpään liittyvien sairauksien hoitoon saavilla potilailla on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen hyvin harvinaisena haittavaikutuksena leukaluun osteonekroosia (leukaluuaurioita). Leukaluun osteonekroosi voi ilmaantua myös hoidon lopettamisen jälkeen.

On tärkeää pyrkiä estämään leukaluun osteonekroosin kehittyminen, koska se on kivulias sairaus, jonka hoitaminen voi olla vaikeaa. Jotta leukaluun osteonekroosin kehittymisen riskiä voidaan vähentää, sinun on noudatettava joitakin varotoimenpiteitä.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle (terveydenhuollon ammattilaiselle), jos

- sinulla on jokin suu- tai hammasongelma, kuten huonossa kunnossa olevat hampaat, iensairaus tai sinulle suunnitellaan hampaanpoistoa
- et käy säännöllisesti hammashoidossa tai et ole pitkään aikaan ollut hammastarkastuksessa
- tupakoit (sillä se saattaa lisätä hammasongelmien riskiä)
- olet aiemmin saanut bisfosfonaattihoitoa (bisfosfonaatteja käytetään luusairauksien hoitoon ja estohoitoon)
- käytät kortikosteroideiksi kutsuttuja lääkkeitä (esim. prednisolonia tai deksametasonia)
- sairastat syöpää.

Lääkäri saattaa kehottaa sinua käymään hammastarkastuksessa ennen Ibandronic Acid Teva -hoidon aloittamista.

Hoidon aikana sinun on huolehdittava hyvästä suuhygieniasta (hampaiden säännöllinen harjaus mukaan lukien) ja käytävä säännöllisesti hammastarkastuksissa. Jos sinulla on hammasproteesi, varmista, että se istuu kunnolla. Jos saat parhaillaan hammashoitoa tai olet menossa hammasleikkaukseen (esim. hampaanpoistoon), kerro sinua hoitavalle lääkärille hammashoidosta ja kerro hammaslääkärille, että saat Ibandronic Acid Teva -hoitoa.

Jos sinulle ilmaantuu suu- tai hammasongelmia, esim. hammas irtoaa, kipua tai turpoamista, eritevuotoa tai hitaasti parantuvia haavaumia, ota heti yhteyttä lääkäriin ja hammaslääkäriin, sillä nämä voivat olla leukaluun osteonekroosin oireita.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Ibandronic Acid Teva -tabletteja:

- jos olet allerginen muille bisfosfonaateille
- jos sinulla on nielemis- tai ruoansulatusongelmia
- jos sinulla on korkeat tai matalat D-vitamiinin tai muiden kivennäisaineiden pitoisuusarvot
- jos sinulla on munuaissairaus.

Ruokatorvessa saattaa esiintyä ärsytystä, tulehdus tai haava, jonka oireita ovat usein voimakas kipu rinnassa, voimakas kipu ruoan ja/tai juoman nielemisen jälkeen, voimakas pahoinvointi tai oksentelu. Tällaista voi esiintyä etenkin, jos et juo kokonaista lasillista vettä ja/tai jos käyt makuulle tunnin kuluessa Ibandronic Acid Teva -tablettien ottamisesta. Jos sinulle kehittyy tällaisia oireita, lopeta Ibandronic Acid Teva -tablettien ottaminen ja käänny heti lääkärin puoleen (ks. kohdat 3 ja 4).

Lapset ja nuoret

Ibandronic Acid Teva -tabletteja ei pidä antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Ibandronic Acid Teva

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua ottamaan muita lääkkeitä. Ibandronic Acid Teva voi vaikuttaa joidenkin lääkkeiden vaikutustapaan. Myös jotkut lääkkeet voivat vaikuttaa Ibandronic Acid Teva -tablettien vaikutustapaan.

Erityisesti kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä:

- kalsiumia, magnesiumia, rautaa tai alumiinia sisältäviä lisäravinteita,
- asetyylisalisyylihappoa ja ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä ("NSAID" esim. ibuprofeeni tai naprokseeni). Tulehduskipulääkkeet ja Ibandronic Acid Teva voivat molemmat ärsyttää mahalaukkua ja suolistoa,
- aminoglykosideihin kuuluvaa antibiootti-injektiota esim. gentamisiinia. Sekä aminoglykosidit että Ibandronic Acid Teva voivat molemmat laskea veren kalsiumpitoisuutta.

Vatsahapon erityistä vähentävät lääkkeet, kuten simetidiini ja ranitidiini, voivat hieman lisätä Ibandronic Acid Teva -tablettien vaikutuksia.

Ibandronic Acid Teva -tabletit ruuan ja juoman kanssa

Älä käytä Ibandronic Acid Tevaa ruuan tai muun juoman kuin veden kanssa. Ibandronic Acid Tevan teho heikkenee, jos se otetaan samanaikaisesti ruoan tai muun juoman kanssa (ks. kohta 3).

Ota Ibandronic Acid Teva -tabletit vähintään 6 tuntia kestäneen paaston jälkeen ennen ruokaa, juomaa tai muita lääkkeitä tai lisäravinteita (esim. kalsiumia sisältäviä valmisteita (maito), alumiinia, magnesiumia ja rautaa). Vettä voit juoda milloin tahansa. Otettuasi tabletin, odota vielä vähintään 30 minuuttia. Sen jälkeen voit nauttia päivän ensimmäisen ruoan tai muun juoman sekä ottaa lääkkeitä tai lisäravinteita (ks. kohta 3).

Raskaus ja imetys

Älä käytä Ibandronic Acid Teva -tabletteja, jos olet raskaana, suunnittelet raskautta tai imetät. Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Voit ajaa ja käyttää koneita. Ibandronic Acid Tevalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Jos haluat ajaa, käyttää koneita tai työvälineitä, keskustele asiasta ensin lääkärin kanssa.

3. Miten Ibandronic Acid Teva -tabletteja otetaan

Ota –tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Ota Ibandronic Acid Teva -tabletit vähintään 6 tuntia kestäneen paaston jälkeen ennen ruokaa, juomaa tai muita lääkkeitä tai lisäravinteita. Vettä voit juoda milloin tahansa. Älä ota tablettia runsaasti kalsiumia sisältävän veden kanssa. Vähämineraalista pullotettua vettä suositellaan käytettäväksi, jos juomaveden kalsiumpitoisuuden epäillään olevan korkea (kova vesi).

Ibandronic Acid Teva -tablettien käytön aikana lääkäri saattaa ottaa sinusta säännöllisesti verinäytteitä. Tällä varmistetaan, että sinulle annetaan oikea määrä lääkettä.

Lääkkeen otto

On tärkeää, että otat Ibandronic Acid Teva -tabletteja oikeaan aikaan ja oikealla tavalla. Ibandronic Acid Teva voi aiheuttaa ruokatorven ärsytystä, tulehdusta tai haavaumia. Voit estää näitä oireita noudattamalla seuraavia ohjeita:

- Ota tabletti heti herättyäsi ennen päivän ensimmäistä ruokaa, juomaa, lääkkeitä tai lisäravinteita
- Nauti tablettien kanssa lasillinen (n. 200 ml) pelkkää vettä. Älä nauti tabletin kanssa mitään muuta kuin vettä.
- Niele tabletti kokonaisena. Älä pureskele, imeskele tai murskaa tablettia. Älä anna tabletin liueta suussa.
- Kun olet ottanut tabletin, odota vielä vähintään 30 minuuttia. Sitten voit nauttia ensimmäisen ruoan ja juoman sekä lääkkeet ja lisäravinteet.
- Ota tabletti pystyasennossa (istu selkä suorana tai seiso) ja ole pystyasennossa vielä tunnin ajan (60 minuuttia). Muuten lääke voi valua takaisin ruokatorveen.

Kuinka paljon lääkettä otetaan

Ibandronic Acid Teva -tablettien tavallinen annostus on yksi tabletti joka päivä. Jos sinulla on munuaissairaus, lääkäri saattaa keskivaikeassa munuaissairaudessa pienentää annostuksen yhteen tablettiin joka toinen päivä tai vaikeassa munuaissairaudessa yhteen tablettiin viikossa.

Jos otat enemmän Ibandronic Acid Teva -tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos otat liian monta tablettia, ota heti yhteys lääkäriin tai mene sairaalaan. Ennen lähtöä juo lasillinen maitoa. Älä yritä oksentaa. Älä asetu makuulle.

Jos unohtat ottaa Ibandronic Acid Teva -tabletteja

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin. Jos otat tabletin joka päivä, jätä unohtamasi tabletti kokonaan väliin. Jatka seuraavana päivänä lääkkeen ottamista tavanomaiseen tapaan. Jos otat tabletin joka toinen päivä tai kerran viikossa, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Jos lopetat Ibandronic Acid Teva -tablettien käytön

Jatka Ibandronic Acid Teva -tablettien käyttöä niin kauan kuin lääkäri määrää, koska lääke auttaa ainoastaan, jos sitä otetaan jatkuvasti.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, –tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ota heti yhteys lääkäriin tai sairaanhoitajaan, jos havaitset yhdenkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, sillä voit tarvita kiireellistä lääkinnällistä hoitoa:

Yleinen (enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- pahoinvointi, närästys, nielemiskipu (ruokatorventulehdus)

Melko harvinainen (enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- vaikea-asteinen mahakipu. Tämä saattaa olla ohutsuolen alkuosan (pohjukaissuoli) vuotavan haavan tai mahalaukun tulehduksen (gastriitin) oire.

Harvinainen (enintään yhdellä potilaalla tuhannesta):

- pitkään kestävä silmäkipu ja -tulehdus
- uutta kipua, heikkoutta tai muutoin epämurkavaa oloa reidessäsi, lonkassasi tai nivusissäsi. Tällaiset oireet saattavat olla varhaisia merkkejä mahdollisesta epätyypillisestä reisiluun murtumasta.

Hyvin harvinainen (enintään yhdellä potilaalla kymmenestä tuhannesta):

- särkyä tai kipua suussa tai leukaluussa. Oireet saattavat olla varhaisia merkkejä vaikeasta leukaluun sairaudesta (leukaluun osteonekroosi eli kuollut luukudos).
- Kerro lääkärille, jos sinulla on korvakipua, korvatulehdus ja/tai korvasta vuotaa eritettä. Ne voivat olla korvan luuvaurion oireita.
- kutina, kasvojen, huulien, kielen ja nielun turvotus, johon liittyy hengitysvaikeutta. Sinulla saattaa olla vakava, mahdollisesti hengenvaarallinen allerginen reaktio.
- vaikea-asteiset ihoreaktiot.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- astmakohtaukset

Muita mahdollisia haittavaikutuksia

Yleinen (enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- vatsakipu, ruoansulatushäiriö
- matala veren kalsiumpitoisuus
- heikotus.

Melko harvinainen (alle yhdellä potilaalla sadasta):

- rintakipu
- ihon kutina tai pistelyn tunne (parestesia)
- vilustumisen kaltaiset oireet, yleinen huonovointisuus tai kipu
- kuiva suu, makuhäiriö tai nielemisvaikeudet
- anemia (verenvähyys)
- virtsa-arvojen ja lisäkilpirauhashormoniarvojen nousu.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ibandronic Acid Teva -tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä –tätä lääkettä ulkopakkauksessa (Käyt. viim.) ja läpipainopakkauksessa (EXP) mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ibandronic Acid Teva sisältää

- Vaikuttava aine on ibandronihappo.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg ibandronihappoa (natriummonohydraattina).

Muut aineet ovat:

- tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, povidoni K-30, krospovidoni (tyyppi A), vedetön kolloidinen piidioksidi, steariinihappo;
- tabletin päällyste: titaanidioksidi (E 171), hypromelloosi, makrogoli 400, polysorbaatti 80.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

- Ibandronic Acid Teva -kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia, kaksoiskuperia, kapselinmuotoisia tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”50” ja toinen puoli on sileä.
- Ibandronic Acid Teva -tabletteja on saatavana PVC/Aclar/PVC – alumiiniläpipainopakkauksissa 28 tai 84 tabletin kartonkikoteloissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Мyyntiluvan haltija ja valmistaja

Мyyntiluvan haltija:

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

Valmistaja:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen
Unkari

Teva UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne,
East Sussex, BN22 9AG
Iso-Britannia

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Alankomaat

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 007

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Ibandronic Acid Teva 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen ibandronihappo

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ibandronic Acid Teva on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ibandronic Acid Teva -tabletteja
3. Miten Ibandronic Acid Teva -tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ibandronic Acid Teva -tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ibandronic Acid Teva on ja mihin sitä käytetään

Ibandronic Acid Teva kuuluu bisfosfonaateiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään. Sen vaikuttava aine on ibandronihappo.

Ibandronic Acid Teva voi korjata luukatoa estämällä luukadon etenemistä ja lisäämällä luumassaa useimmilla sitä käyttävillä naisilla, vaikka he itse eivät voi nähdä tai tuntea eroa. Ibandronic Acid Teva voi vähentää luumurtumien todennäköisyyttä. Selkänikamamurtumien on todettu vähenevän, mutta ei lonkkamurtumien.

Ibandronic Acid Tevaa on määrätty sinulle postmenopausaalisen osteoporoosin hoitoon, koska sinulla on suurentunut murtumariski. Osteoporoosilla tarkoitetaan luiden ohenemista ja haurastumista, joka on yleistä naisilla vaihdevuosien jälkeen. Vaihdevuosien aikana naisen munasarjat lopettavat naissukupuolihormonin, estrogeenin, tuotannon. Tämä hormoni auttaa pitämään luuston kunnossa.

Mitä aikaisemmin vaihdevuodet alkavat naisella, sitä suurempi on osteoporoottisten murtumien riski. Muihin murtumien vaaraa lisääviin tekijöihin kuuluvat seuraavat:

- riittämätön kalsiumin ja D-vitamiinin saanti ravinnosta
- tupakointi tai liiallinen alkoholin käyttö
- riittämätön kävely tai muu omaa painoa kannattava liikunta
- perinnöllinen taipumus osteoporoosiin.

Terveelliset elämäntavat maksimoivat hoidostasi saatavan hyödyn. Näihin kuuluvat

- monipuolinen ruokavalio, joka sisältää riittävästi kalsiumia ja D-vitamiinia
- kävely tai muu painoa kannattava liikunta
- tupakoimattomuus ja liiallisen alkoholin käytön välttäminen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ibandronic Acid Teva -tabletteja

Älä ota Ibandronic Acid Teva -tabletteja

- jos olet allerginen ibandronihapolle tai –tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on tietynlaisia ruokatorven sairauksia, kuten ahtauma tai nielemisvaikeuksia
- jos et voi seistä tai istua pystyasennossa vähintään yhtä tuntia (60 minuuttia)
- **jos sinulla on tai on ollut alhainen veren kalsiumpitoisuus.** Ota yhteys lääkäriin.

Varoitukset ja varotoimet

Ibandronic Acid Teva -valmistetta osteoporoosin hoitoon saavilla potilailla on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen hyvin harvoin haittavaikutuksena leukaluun osteonekroosia (leukaluuvaurioita). Leukaluun osteonekroosi voi ilmaantua myös hoidon lopettamisen jälkeen.

On tärkeää pyrkiä estämään leukaluun osteonekroosin kehittyminen, koska se on kivulias sairaus, jonka hoitaminen voi olla vaikeaa. Jotta leukaluun osteonekroosin kehittymisen riskiä voidaan vähentää, sinun on noudatettava joitakin varotoimenpiteitä.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle (terveydenhuollon ammattilaiselle) ennen kuin saat hoitoa

- jos sinulla on jokin suu- tai hammasongelma, kuten huono hampaiden kunto, iensairaus tai jos sinulle suunnitellaan hampaanpoistoa
- jos et käy säännöllisesti hammashoidossa tai et ole pitkään aikaan käynyt hammastarkastuksessa
- jos tupakoit (sillä se saattaa lisätä hammassairauksien riskiä)
- jos olet aiemmin saanut bisfosfonaattihoitoa (käytetään luustosairauksien hoitoon tai estohoitoon)
- jos käytät kortikosteroideiksi kutsuttuja lääkkeitä (esim. prednisolonia tai deksametasonia)
- jos sairastat syöpää.

Lääkäri saattaa kehottaa sinua käymään hammastarkastuksessa ennen Ibandronic Acid Teva -hoidon aloittamista.

Hoidon aikana sinun on huolehdittava hyvästä suuhygieniasta (hampaiden säännöllinen harjaus mukaan lukien) ja käytävä säännöllisesti hammastarkastuksissa. Jos sinulla on hammasproteesi, varmista, että se istuu hyvin. Jos saat parhaillaan hammashoitoa tai olet menossa hammasleikkaukseen (esim. hampaanpoistoon), kerro sinua hoitavalle lääkärille hammashoidosta ja kerro hammaslääkärille, että saat Ibandronic Acid Teva -hoitoa.

Jos sinulle ilmaantuu suu- tai hammasongelmia, esim. hammas irtoaa, kipua tai turpoamista, eritevuotoa tai hitaasti parantuvia haavaumia, ota heti yhteyttä lääkäriin ja hammaslääkärin, sillä nämä voivat olla leukaluun osteonekroosin oireita.

Joidenkin henkilöiden tulee olla erityisen varovaisia Ibandronic Acid Tevan käytössä. Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Ibandronic Acid Tevaa:

- jos sinulla on häiriöitä kivennäisaineiden aineenvaihdunnassa (kuten D-vitamiinin puutos)
- jos munuaisesi eivät toimi normaalisti
- jos sinulla on nielemis- tai ruoansulatusongelmia

Sinulle voi tulla ruokatorven ärsytystä, tulehdusta tai haavaumia usein voimakkaiden rintakipuoireiden, voimakkaan kivun ruoan ja/tai juoman nielemisen jälkeen, voimakkaan pahoinvoinnin tai oksentelun yhteydessä, etenkin jos et juo lasillista vettä ja/tai jos menet makuulle tunnin sisällä Ibandronic Acid Teva -tabletin ottamisesta. Jos sinulle tulee näitä oireita, lopeta Ibandronic Acid Teva -tablettien käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin (ks. kohta 3).

Lapset ja nuoret

Ibandronic Acid Tevaa ei pidä antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Ibandronic Acid Teva

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua ottamaan muita lääkkeitä. Erityisesti:

- **lisäravinteita, jotka sisältävät kalsiumia, magnesiumia, rautaa tai alumiinia.** Ne voivat vaikuttaa Ibandronic Acid Tevan tehoon.
- asetyylisalisyylihappo ja muut tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit) (mukaan lukien. ibuprofeeni, diklofenaakkinatrium ja naprokseeni) saattavat ärsyttää ruoansulatuskanavaa. Ibandronic Acid Teva saattaa myös vaikuttaa samalla tavalla. Tämän vuoksi ole erityisen varovainen käyttäessäsi särky-lääkkeitä tai tulehduskipulääkkeitä samanaikaisesti Ibandronic Acid Tevan kanssa.

Nieltyäsi kuukausittaisen Ibandronic Acid Teva -tablettisi, **odota yksi tunti ennen kuin otat muita lääkkeitä**, mukaan lukien ruoansulatushäiriöihin käytettävät lääkkeet sekä kalsiumia tai vitamiineja sisältävät valmisteet.

Ibandronic Acid Teva -tabletit ruuan ja juoman kanssa

Älä käytä Ibandronic Acid Tevaa ruoan kanssa. Ibandronic Acid Tevan teho heikkenee, jos se otetaan samanaikaisesti ruoan kanssa.

Voit juoda juomavettä, mutta et muita juomia.

Odota Ibandronic Acid Tevan ottamisen jälkeen 1 tunti ennen kuin syöt tai juot (ks. kohta 3 Miten Ibandronic Acid Tevaa käytetään).

Raskaus ja imetys

Ibandronic Acid Teva on tarkoitettu vain vaihdevuodet ohittaneille naisille eivätkä naiset, jotka voivat vielä tulla raskaaksi, saa käyttää sitä.

Älä käytä Ibandronic Acid Teva -tabletteja, jos olet raskaana tai imetat.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Voit ajaa ja käyttää koneita. Ibandronic Acid Tevalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

3. Miten Ibandronic Acid Teva -tabletteja otetaan

Ota –tätä lääketä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Ibandronic Acid Teva -tablettien tavanomainen annos on yksi tabletti kuukaudessa.

Kuukausittaisen tabletin ottaminen

On tärkeää noudattaa näitä ohjeita huolellisesti. Niiden tarkoituksena on varmistaa, että Ibandronic Acid Teva -tabletti pääsee mahaan nopeasti, jolloin tabletti todennäköisesti aiheuttaa vähemmän ärsytystä.

- **Ota yksi Ibandronic Acid Teva 150 mg -tabletti kuukaudessa.**
- **Valitse yksi päivä kuukaudesta**, joka on helppo muistaa. Voit valita Ibandronic Acid Teva -tabletin ottamispäiväksi joko saman päivämäärän (esim. joka kuukauden 1. päivä) tai saman viikonpäivän (esim. joka kuukauden 1. sunnuntai). Valitse itsellesi parhaiten sopiva päivämäärä.
- Ota Ibandronic Acid Teva -tabletti kun on kulunut **ainakin kuusi tuntia siitä, kun olet viimeksi syönyt tai juonut jotain**, lukuun ottamatta vettä.
- Ota Ibandronic Acid Teva -tabletti
 - **aamulla heti noustuasi vuoteesta ja**
 - **ennen kuin syöt tai juot mitään** (tyhjään mahaan).
- **Niele tabletti täyden vesilasillisen (vähintään 180 ml) kanssa.**

Älä ota tablettia runsaasti kalsiumia sisältävän veden, hedelmämehun tai minkään muun juoman kanssa. Vähämineraalista pulloitettua vettä suositellaan käytettäväksi, jos veden kalsiumpitoisuuden epäillään olevan korkea (kova vesi).

- **Niele tabletti kokonaisena** – älä pureskele tai murskaa sitä äläkä anna sen liueta suussasi.
- Tabletin **ottamista seuraavan tunnin (60 minuutin)** aikana
 - **älä mene makuulle.** Jos et ole pystyasennossa (seiso tai istu), osa lääkkeestä saattaa nousta takaisin ruokatorveen.



- **älä syö mitään**



- **älä juo mitään** (paitsi tarvittaessa vettä)
- **älä ota muita lääkkeitä.**
- Tunnin kuluttua voi nauttia päivän ensimmäisen aterian ja juoman. Syötyäsi voit mennä halutessasi uudestaan makuulle ja ottaa muun tarvitsemasi lääkityksen.

Ibandronic Acid Tevan käytön jatkaminen

On tärkeää ottaa Ibandronic Acid Tevaa joka kuukausi niin kauan kuin lääkärisi määrää. Kun olet käyttänyt Ibandronic Acid Tevaa 5 vuoden ajan, tarkista lääkäriltä, onko Ibandronic Acid Teva-hoitoa tarpeen jatkaa.

Jos otat enemmän Ibandronic Acid Teva -tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut enemmän kuin yhden tabletin, **juo täysi lasillinen maitoa ja ota heti yhteyttä lääkäriin.**

Älä koeta oksentaa äläkä mene makuulle – Ibandronic Acid Teva voi tällöin ärsyttää ruokatorvea.

Jos unohdat ottaa Ibandronic Acid Teva -tabletteja

Jos unohdat ottaa tabletin valitsemasi päivän aamuna, **älä ota tablettia myöhemmin päivällä** vaan katso kalenteristasi, milloin seuraava annos on suunniteltu otettavaksi:

Jos unohdat ottaa tabletin normaalin aikataulun mukaisesti ja seuraava annos on 1–7 päivän kuluessa...

Älä koskaan ota kahta Ibandronic Acid Teva -tablettia saman viikon aikana. Odota seuraavaan aikataulun mukaiseen päivään ja ota tabletti silloin normaalisti. Jatka sen jälkeen tabletin ottamista kerran kuukaudessa kalenteriisi merkityn aikataulun mukaisesti.

Jos unohdat ottaa tabletin normaalin aikataulun mukaisesti ja seuraava annos on yli 7 päivän kuluttua...

Ota tabletti unohduksen huomaamista seuraavana aamuna. Jatka sen jälkeen tabletin ottamista kerran kuukaudessa kalenteriisi merkityn aikataulun mukaisesti.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, –tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ota yhteys sairaanhoitajaan tai lääkäriin, jos havaitset yhdenkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, sillä voit tarvita kiireellistä lääkinnällistä hoitoa:

Melko harvinainen (enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- vaikea rintakipu, kova kipu ruoan tai juoman nauttimisen jälkeen, vaikea pahoinvointi tai oksentelu, nielemisvaikeus. Sinulla voi olla vaikea ruokatorven tulehdus, mahdollisesti haavoja tai ruokatorven kuroumia.

Harvinainen (en yhdellä potilaalla tuhannesta):

- kutina, kasvojen, huulien, kielen ja nielun turvotus, johon liittyy hengitysvaikeutta.
- jatkuvaa silmäkipua ja –tulehdusta.
- uutta kipua, heikkoutta tai muutoin epämukavaa oloa reidessä, lonkassa tai nivusissa. Tällaiset oireet saattavat olla varhaisia merkkejä mahdollisesta epätyypillisestä reisiluun murtumasta.

• **Hyvin harvinainen** (enintään yhdellä potilaalla kymmenestä tuhannesta):

- särky tai kipua suussa tai leukaluussa. Oireet saattavat olla varhaisia merkkejä vaikeasta leukaluun sairaudesta (leukaluun osteonekroosi eli kuollut luukudos).
- Kerro lääkärille, jos sinulla on korvakipua, korvatulehdus ja/tai korvasta vuotaa eritettä. Ne voivat olla korvan luuvaurion oireita.
- vakava, mahdollisesti hengenvaarallinen allerginen reaktio.
- vaikea-asteiset ihoreaktiot.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia

Yleinen (enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- päänsärky
- närästys, kipua nieltäessä, mahakipu (voi johtua mahatulehduksesta), ruoansulatusvaivat, pahoinvointi, ripuli (löysät ulosteet lihaskouristukset, jäykkyyttä nivelissä ja raajoissa)
- flunssan kaltaiset oireet, kuten kuume, vilunväreet, epämiellyttävä olo, luukipu ja kipeät lihakset ja nivelet. Keskustele hoitajan tai lääkärin kanssa, jos oireet tulevat hankaliksi tai jos ne kestävät useampien päivien ajan.
- ihottuma.

Melko harvinainen (enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- heitehuimaus
- ilmavaivat (pieru, turvotuksen tunne)
- selkäkipu
- väsymyksen ja uupumuksen tunne
- astmakohtaukset.

Harvinainen (enintään yhdellä potilaalla tuhannesta):

- pohjukaissuolen (suolen alkuosa) tulehduksen aiheuttama vatsakipu
- nokkosihottuma.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ibandronic Acid Teva -tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä –tätä lääkettä ulkopakkauksessa (”Käyt. viim.”) ja läpipainopakkauksessa (”EXP”) mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ibandronic Acid Teva sisältää

- Vaikuttava aine on ibandronihappo.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg ibandronihappoa (natriummonohydraattina).
- Muut aineet ovat:
tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, povidoni K-30, krosopovidoni (tyyppi A), vedetön kolloidinen piidioksidi, steariinihappo;
tabletin päällyste: titaanidioksidi (E 171), hypromelloosi, makrogoli 400, polysorbaatti 80.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- Ibandronic Acid Teva- kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia, kaksoiskuperia, kapselinmuotoisia tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”I150” ja toinen puoli on sileä.
- Ibandronic Acid Teva -tabletteja on saatavana PVC/Aclar/PVC – alumiiniläpipainopakkauksissa 1 tai 3 tabletin kartonkikoteloissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

Valmistaja:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen
Unkari

Teva UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne,
East Sussex, BN22 9AG
Iso-Britannia

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Alankomaat

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 007

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 476 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.

Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 007

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi {KK/VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.