

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ibandronic Acid Teva 50 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Vita, bikonvexa, kapselformade, filmdragerade tabletter, graverade med "50" på den ena sidan och släta på den andra.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Ibandronic Acid Teva är indicerat till vuxna vid förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologiska frakturer, skelettkomplikationer som kräver strålning eller kirurgi) hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Ibandronic Acid Teva bör endast initieras av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

#### Dosering

Den rekommenderade dosen är en 50 mg filmdragerad tablett per dag.

#### Särskilda populationer

##### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

##### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mild njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance ( $CL_{kr}$ )  $\geq 50$  och  $< 80$  ml/min).

För patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning ( $CL_{kr} \geq 30$  och  $< 50$  ml/min) rekommenderas en dosjustering till en 50 mg filmdragerad tablett varannan dag (se avsnitt 5.2)

För patienter med grav njurfunktionsnedsättning ( $CL_{kr} < 30$  ml/min) är rekommenderad dos en 50 mg filmdragerad tablett en gång i veckan. Se doseringsinstruktioner ovan.

##### *Äldre patienter (>65 år)*

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

##### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för Ibandronic Acid Teva för barn och ungdomar i åldern under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 5.1 och 5.2).

## Administreringsätt För oral användning.

Ibandronic Acid Teva tabletter skall tas efter en natts fasta (på minst 6 timmar) och före dagens första måltid eller dryck. Läkemedel och kosttillskott (inklusive kalcium) skall likaledes undvikas före intag av Ibandronic Acid Teva tabletter. Fastan skall fortsätta åtminstone 30 minuter efter tablettintaget. Vatten får intas när som helst under behandlingen med Ibandronic Acid Teva (se avsnitt 4.5). Vatten med en hög kalciumkoncentration ska inte användas. Om det finns misstanke om eventuella höga kalciumhalter i kranvattnet (hårt vatten), rekommenderas att buteljerat vatten med lågt mineralinnehåll används.

- Tabletterna skall sväljas hela med ett helt glas vatten (180-240 ml) medan patienten står eller sitter i upprätt läge.
- Patienten får inte ligga ner inom 60 minuter efter intag av Ibandronic Acid Teva.
- Patienten får inte tugga, suga på eller krossa tablettens på grund av risk för sår i munhåla/svalg.
- Vatten är den enda dryck som får intas tillsammans med Ibandronic Acid Teva.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot ibandronatsyra eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Hypokalcemi
- Abnormaliteter i esofagus som kan försena esofagustömning såsom striktur eller akalasi
- Oförmåga att stå eller sitta upprätt i minst 60 minuter

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Patienter med störningar av skelett- och mineralmetabolismen

Hypokalcemi och andra störningar av skelett- och mineralmetabolismen bör behandlas effektivt innan behandling med Ibandronic Acid Teva påbörjas. Det är viktigt att alla patienter har ett tillräckligt intag av kalcium och vitamin D. Patienter bör få tillägg av kalcium och/eller D-vitamin om kostintaget är otillräckligt.

#### Gastrointestinal irritation

Oralt administrerade bisfosfonater kan orsaka lokal irritation i den övre gastrointestinala slemhinnan. På grund av dessa eventuellt irriterande effekter och en risk för försämring av den underliggande sjukdomen ska försiktighet iaktas då Ibandronic Acid Teva ges till patienter med aktiva övre gastrointestinala problem (t ex känd Barretts esofagus, dysfagi, andra esofagala sjukdomar, gastrit, duodenit eller ulcus).

Biverkningar som esofagit, esofagal ulcus, esofagala erosioner, i vissa fall allvarliga och som kräver sjukhusvård, i sällsynta fall med blödning eller följt av esofagusstriktur eller perforation har rapporterats hos patienter som får behandling med bisfosfonater oralt. Risken för allvarliga esofagusbiverkningar verkar vara större hos patienter som inte följer dosinstruktionen och/eller som fortsätter att ta orala bisfosfonater efter att symtom som tyder på esofagal irritation utvecklats. Patienterna ska vara särskilt uppmärksamma på och kunna följa doseringsinstruktionerna (se avsnitt 4.2).

Läkare bör vara uppmärksamma på tecken eller symtom på eventuell esofagusreaktion under behandling och patienterna bör instrueras att sätta ut Ibandronic Acid Teva och söka läkarvård om de utvecklar dysfagi, odynofagi, retrosternal smärta eller nytillkommen eller förvärrad halsbränna.

Även om ingen ökad risk observerades i kontrollerade kliniska studier har det efter marknadsintroduktionen förekommit rapporter om sår i ventrikeln och duodenum vid användning av orala bisfosfonater. Vissa av dessa var allvarliga och med komplikationer.

### Acetylsalicylsyra och NSAID-preparat

Eftersom acetylsalicylsyra, icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID-preparat) och bisfosfonater har förknippats med gastrointestinal irritation ska försiktighet iakttas vid samtidig administrering.

### Osteonekros i käken

Osteonekros i käken (ONJ) har rapporterats i mycket sällsynta fall efter marknadsintroduktionen hos patienter som fått Ibandronic Acid Teva för onkologiska indikationer (se avsnitt 4.8).

Start av behandling eller ny behandlingsomgång bör senareläggas hos patienter med oläkta öppna mjukdellesioner i munnen.

En tandundersökning med förebyggande tandvård och en individuell nytta-riskbedömning rekommenderas innan behandling med Ibandronic Acid Teva påbörjas hos patienter med samtliga riskfaktorer.

Följande riskfaktorer bör beaktas vid bedömning av patientens risk att utveckla ONJ:

- Potensen av läkemedlet som hämmar benresorptionen (högre risk för högpotenta substanser), administreringsväg (högre risk vid parenteral administrering) och kumulativ dos av benresorptionsbehandling
- Cancer, komorbida tillstånd (t.ex. anemi, koagulationsrubbningar, infektion), rökning
- Samtidig behandling: kortikosteroider, kemoterapi, angiogeneshämmare, strålbehandling av huvud och hals
- Dålig munhygien, parodontal sjukdom, dåligt passande tandprotes, tidigare tandsjukdomar, invasiva tandingrepp t.ex. tandextraktioner

Alla patienter bör uppmanas att hålla god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller och omedelbart rapportera eventuella orala symtom såsom tandlossning, smärta eller svullnad, eller sår som inte läker eller vätskar under behandling med Ibandronic Acid Teva. Under behandling bör invasiva tandingrepp endast utföras efter noggrant övervägande och undvikas i nära anslutning till administrering av Ibandronic Acid Teva.

Behandlingsplanen för patienter som utvecklar ONJ bör utarbetas i nära samarbete mellan den behandlande läkaren och en tandläkare eller käkkirurg med expertis om ONJ. Tillfälligt behandlingssuppehåll med Ibandronic Acid Teva bör övervägas till dess att tillståndet förbättras och bidragande riskfaktorer om möjligt har begränsats.

### Osteonekros i den yttre hörselgången

Osteonekros i den yttre hörselgången har rapporterats vid användning av bisfosfonater, främst i samband med långvarig terapi. Möjliga riskfaktorer för osteonekros i den yttre hörselgången är bland annat steroidanvändning och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer såsom infektion eller trauma. Risken för osteonekros i den yttre hörselgången bör övervägas hos patienter som får bisfosfonater och som uppvisar öronsymtom såsom kroniska öroninfektioner.

### Atypiska femurfrakturer

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater, främst hos patienter som behandlats under lång tid mot osteoporos. Dessa tvärgående eller korta, sneda frakturer kan inträffa var som helst längs femur, från strax under den mindre trokantern till strax ovanför epikondylerna. Frakturerna inträffar efter minimalt eller inget trauma och en del patienter upplever smärta i lår eller ljumske, ofta förenat med röntgenologisk stressfraktur, veckor till månader före den kompletta femurfrakturen. Frakturerna är ofta bilaterala, därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskaftet. Dålig läkning av dessa frakturer har också rapporterats.

Utsättning av bisfosfonatbehandling hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell nytta-risk-bedömning.

Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera smärta i lår, höft eller lumske och varje patient med sådana symptom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur.

#### Njurfunktion

Kliniska studier har inte gett några belägg för att långtidsbehandling med ibandronatsyra försämrar njurfunktionen. Dock rekommenderas att njurfunktion samt serumkalций, fosfat och magnesiumnivåer kontrolleras hos patienter som behandlas med Ibandronic Acid Teva.

#### Patienter med känd överkänslighet mot andra bisfosfonater

Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med känd överkänslighet mot andra bisfosfonater.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Läkemedel-födoämnesinteraktioner

Produkter som innehåller kalcium eller andra multivalenta katjoner (såsom aluminium, magnesium, järn), inklusive mjölk och mat, påverkar troligen absorptionen av Ibandronic Acid Teva tabletter. Därför måste intaget av sådana produkter, inklusive mat, undvikas under minst 30 minuter efter oral administrering.

Biotillgängligheten reducerades med ungefär 75 % när ibandronatsyratabletter gavs 2 timmar efter en standardmåltid. Därför rekommenderas att tabletterna intas efter en natts fasta (på minst 6 timmar) och att fastan fortsätter under minst 30 minuter efter dosintaget (se avsnitt 4.2).

#### Interaktion med andra läkemedel

Metabola interaktioner anses inte troliga då ibandronatsyra inte hämmar de huvudsakliga humana P450 isoenzymerna i levern och har inte visats inducera det hepatiska cytokrom P450-systemet hos råttor (se avsnitt 5.2). Ibandronatsyra elimineras enbart via renal utsöndring och genomgår ingen biotransformering.

#### H<sub>2</sub>-antagonister eller andra läkemedel som ökar magsyrans pH

Hos friska frivilliga män och postmenopausala kvinnor orsakade intravenöst givet ranitidin en ökad biotillgänglighet av ibandronatsyra på ca 20 % (vilket är inom normalgränsen för ibandronatsyrans varierande biotillgänglighet), vilket förmodligen berodde på en minskad mängd magsyra. Dock är ingen dosjustering nödvändig vid samtidig administrering av H<sub>2</sub>-antagonister eller andra läkemedel som ökar magsyrans pH.

#### Acetylsalicylsyra och NSAID-preparat

Eftersom acetylsalicylsyra, icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID-preparat) och bisfosfonater har förknippats med gastrointestinal irritation ska försiktighet iaktas vid samtidig administrering (se avsnitt 4.4)

#### Aminoglykosider

Försiktighet tillrådes när bisfosfonater ges tillsammans med aminoglykosider, då båda substanserna kan ge långvarig sänkning av serumkalцийnivåerna. Man bör också vara uppmärksam på eventuell samtidig förekomst av hypomagnesemi.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns inte tillräckligt med data avseende behandling av gravida kvinnor med ibandronatsyra. Studier på råttor har visat på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken för människa är okänd. Ibandronic Acid Teva skall därför inte användas under graviditet.

#### Amning

Det är inte känt om ibandronatsyra passerar över i human bröstmjolk. Studier på lakterande råttor har påvisat låga nivåer av ibandronatsyra i mjölken efter intravenös administrering. Ibandronic Acid Teva skall inte användas vid amning.

#### Fertilitet

Det finns inga data avseende effekten av ibandronatsyra hos människa. I reproduktionsstudier på råttor med oral administrering minskade ibandronatsyra fertiliteten. I studier på råttor med intravenös administrering minskade ibandronatsyra fertiliteten vid höga dagliga doser (se avsnitt 5.3).

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Mot bakgrund av den farmakodynamiska och farmakokinetiska profilen och rapporterade biverkningar, förväntas att Ibandronic Acid Teva ha ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De allvarligaste rapporterade biverkningarna är anafylaktisk reaktion/chock, atypiska femurfrakturer, osteonekros i käken, gastrointestinal irritation och okulär inflammation (se under "Beskrivning av utvalda biverkningar" och avsnitt 4.4). Behandlingen associerades oftast med en sänkning av kalciumhalten i blodet till under normal nivå (hypokalcemi), följt av dyspepsi.

##### Biverkningar i tabellform

I tabell 1 visas biverkningar från 2 pivotala fas III-prövningar (förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och benmetastaser: 286 patienter behandlade med ibandronatsyra 50 mg oral administrering), och från erfarenheter efter godkännandet för försäljning.

Biverkningarna visas enligt MedDRAs klassificering av organsystem och frekvenskategori. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga (> 1/10), vanliga ( $\geq 1/100$ , < 1/10), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , < 1/100), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 1. Biverkningar rapporterade för oral administrering av Ibandronic Acid Teva**

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Blod och lymfsystemet</b>			Anemi			
<b>Immunsystemet</b>					Överkänslighet†, bronkospasm†, angioödem† anafylaktisk reaktion/chock†*	Astma-exacerbation
<b>Metabolism och nutrition</b>		Hypokalcemi*				
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>			Parestesi, dysgeusi (smakrubbing)			
<b>Ögon</b>				Okulära inflammationer†*		

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Magtarmkanalen</b>		Esofagit, buksmärta, dyspepsi, illamående	Blödning, ulcus duodeni, gastrit, dysfagi, muntorrhet			
<b>Hud och subkutan vävnad</b>			Klåda		Stevens-Johnsons syndrom†, erythema multiforme†, bullös dermatit†	
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>				Atypiska subtrokantära och diafysära femurfraktur er†	Osteonekros i käken†*, osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning)†	
<b>Njurar och urinvägar</b>			Azotemi (uremi)			
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>		Asteni	Bröstmärta, influensa-liknande sjukdom, sjukdomskänsla, smärta			
<b>Undersökningar</b>			Ökad mängd parathormon i blodet			

\*Se ytterligare information nedan

†Identifierad efter godkännandet för försäljning.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### Hypokalcemi

Reducerad utsöndring av kalcium via njurarna kan åtföljas av en minskning av serumfosfatnivåerna, som inte föranleder terapeutiska åtgärder. Serumkalciumnivån kan sjunka till hypokalcemiska värden.

#### Osteonekros i käken

Fall av osteonekros i käken har rapporterats, i huvudsak hos cancerpatienter som behandlats med läkemedel som hämmar benresorption såsom ibandronatsyra (se avsnitt 4.4). Fall av ONJ har rapporterats efter marknadsintroduktionen av ibandronatsyra.

#### Okulära inflammationer

Okulära inflammationer så som uveit, episklerit och sklerit har rapporterats vid användning av ibandronatsyra. I några fall upphörde dessa händelser först efter att behandlingen med ibandronatsyra hade satts ut.

#### Anafylaktisk reaktion/chock

Fall av anafylaktisk reaktion/chock, inkluderande fatala händelser, har rapporterats hos patienter som behandlats med ibandronatsyra intravenöst.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## 4.9 Överdoser

Specifik information gällande överdosering med Ibandronic Acid Teva finns inte tillgänglig. Oral överdosering kan dock leda till biverkningar i den övre delen av mag-tarmkanalen såsom upprörd mage, halsbränna, esofagit, gastrit eller ulcus. Mjök eller antacida bör ges för att binda Ibandronic Acid Teva. På grund av risken för esofagusirritation bör kräkning inte framkallas och patienten bör bibehålla en upprätt ställning.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel för behandling av skelettsjukdomar, bisfosfonater, ATC-kod: M05BA06

Ibandronatsyra tillhör gruppen bisfosfonatföreningar, vilka verkar specifikt på ben. Grunden för deras selektiva verkan i benvävnad ligger i bisfosfonaternas höga affinitet för benmineral. Bisfosfonater verkar genom att inhibera osteoklastisk aktivitet, men den exakta mekanismen är fortfarande oklar.

*In vivo* förhindrar ibandronatsyra experimentellt inducerad nedbrytning av benvävnad, vilken orsakats av upphörd gonadfunktion, retinoider, tumörer eller tumörextrakt. Inhibering av endogen benresorption har även dokumenterats genom kinetikstudier med <sup>45</sup>Ca och genom frisättning av radioaktivt märkt tetracyclin som först inorporerats i skelettet.

Vid doser avsevärt högre än de farmakologiskt effektiva doserna hade ibandronatsyra ingen effekt på benmineralisering.

Benresorption vid malign sjukdom karakteriseras av överdriven benresorption som inte balanseras av tillräcklig nybildning av ben. Ibandronatsyra inhiberar selektivt osteoklastisk aktivitet, vilket minskar benresorptionen och därigenom minskar skelettkomplikationer orsakade av den maligna sjukdomen.

Kliniska studier på patienter med bröstcancer och skelettmetastaser har påvisat en dosberoende inhibitorisk effekt på osteolys av skelettet, uttryckt med benresorptionsmarkörer, och en dosberoende effekt på skelettrelaterade händelser.

Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmetastaser med ibandronatsyra 50 mg undersöktes i två randomiserade, placebokontrollerade fas III-studier som pågick under 96 veckor. Kvinnliga patienter med bröstcancer och radiologiskt konfirmerade skelettmetastaser randomiserades till behandling med placebo (277 patienter) eller 50 mg ibandronatsyra (287 patienter). Resultaten från studierna sammanfattas nedan.

#### *Primära effektmått*

Det primära effektmåttet (endpoint) i studierna var antal perioder med skelettrelaterade händelser (skeletal morbidity period rate, SMPR). Detta var ett sammansatt effektmått bestående av följande skelettrelaterade händelser (SREs) som delkomponenter:

- strålbehandling av skelett för behandling av frakturer/hotande frakturer
- kirurgiska ingrepp i skelett för behandling av frakturer
- vertebrala frakturer
- icke-vertebrala frakturer



Analysen av SMPR justerades med avseende på tid, och en eller flera händelser som uppträdde under en enstaka 12-veckorsperiod bedömdes kunna ha ett möjligt samband. För analysens skull räknades därför multipla händelser under en given 12-veckorsperiod bara en gång. Sammanslagna data från studierna påvisade en signifikant fördel för peroralt ibandronatsyra 50 mg jämfört med placebo med avseende på minskningen av antal SRE mätt med SMPR ( $p=0,041$ ). Risken för att utveckla en SRE reducerades med 38 % hos patienter behandlade med ibandronatsyra jämfört med placebo (relativ risk 0,62,  $p=0,003$ ). Effektergebnaten summeras i Tabell 2.

**Tabell 2. Effektergebnat (bröstcancerpatienter med metastasorsakade skelettskador)**

	Alla skelettrelaterade händelser (SREs)		
	Placebo n=277	Ibandronatsyra 50 mg n=287	p-värde
SMPR (per patientår)	1,15	0,99	$p=0,041$
Relativ risk för SRE	-	0,62	$p=0,003$

#### *Sekundära effektmått*

Jämfört med placebo gav ibandronatsyra 50 mg en statistiskt signifikant förbättring avseende skelettsmärta. Smärtreduktionen låg konstant under baslinjen genom hela studien och åtföljdes av en signifikant minskad analgetika-användning jämfört med placebo. Jämfört med patienter som fått placebo hade ibandronatsyrabehandlade patienter en signifikant mindre försämring av livskvaliteten och performance-status enligt WHO. Urinkoncentrationerna av benresorptionsmarkören CTx (C-terminal telopeptid frisatt från typ I-kollagen) reducerades signifikant för ibandronatsyra-gruppen jämfört med placebo. Reduktionen av CTx-nivåerna i urinen var signifikant korrelerad till det primära effektmåttet SMPR (Kendall-tau-b ( $p<0,001$ )). En sammanfattning av resultaten av de sekundära effektmåtten presenteras i Tabell 3.

**Tabell 3. Resultat av sekundära effektmått (bröstcancerpatienter med metastasorsakade skelettskador)**

	Placebo n=277	Ibandronatsyra 50 mg n=287	p-värde
Skelettsmärta *	0,20	-0,10	$P=0,001$
Analgetika-användning *	0,85	0,60	$p=0,019$
Livskvalitet *	-26,8	-8,3	$p=0,032$
Performance-status enligt WHO *	0,54	0,33	$p=0,008$
CTx i urinen **	10,95	-77,32	$p=0,001$

\* Genomsnittlig förändring från behandlingsstart till sista utvärdering

\*\* Medianförändring från behandlingsstart till sista utvärdering

#### *Pediatrisk population (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.2)*

Säkerhet och effekt för Ibandronic Acid Teva för barn och ungdomar i åldern under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### *Absorption*

Ibandronatsyra absorberas snabbt i den övre mag-tarmkanalen efter oral administrering. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 0,5 till 2 timmar (median 1 timme) vid fasta och den absoluta biotillgängligheten är omkring 0,6 %. Absorptionsgraden minskar vid samtidigt intag av mat eller dryck (förutom vatten). Biotillgängligheten reduceras med omkring 90 % när ibandronatsyra tas tillsammans med en standardiserad frukost jämfört med biotillgängligheten vid fasta. Vid intag 30 minuter före en måltid är reduktionen av biotillgängligheten ungefär 30 %. Om ibandronatsyra tas 60 minuter före en måltid är reduktionen av biotillgängligheten marginell.

Biotillgängligheten reducerades med ungefär 75 % när ibandronatsyratabletter gavs 2 timmar efter en standardmåltid. Därför rekommenderas att tablettarna intas efter en natts fasta (på minst 6 timmar) och att fastan fortsätter under minst 30 minuter efter dosintaget (se avsnitt 4.2).

#### *Distribution*

Efter initial systemexponering binder ibandronatsyra snabbt till benvävnad eller utsöndras via urinen. Hos människa är den skenbara terminala distributionsvolymen minst 90 l och av den cirkulerande dosen uppskattas ungefär 40-50 % nå benvävnaden. Proteinbindningen i human plasma är ungefär 87 % vid terapeutiska koncentrationer, och följaktligen är interaktioner med andra läkemedel på grund av bortträngning osannolik.

#### *Metabolism*

Det finns inga belägg för att ibandronatsyra metaboliseras hos djur eller människa.

#### *Eliminering*

Den absorberade fraktionen av ibandronatsyra avlägsnas från cirkulationen genom benabsorption (uppskattas till 40-50 %) och återstoden elimineras oförändrad via njurarna. Den fraktion av ibandronatsyra som inte absorberats elimineras oförändrad i feces.

De observerade halveringstiderna varierar beroende på dos och analysens känslighet, men generellt verkar den skenbara terminala halveringstiden vara mellan 10 och 60 timmar. Plasmanivåerna minskar dock snabbt och når 10 % av den maximala nivån inom 3 och 8 timmar efter intravenös respektive oral administrering.

Ibandronatsyra har ett lågt totalt clearance med ett medelvärde i intervallet 84-160 ml/min. Renalt clearance (omkring 60 ml/min hos friska postmenopausala kvinnor) står för 50-60 % av totalt clearance och är relaterat till CLkr. Skillnaden mellan skenbart totalt clearance och njurclearance anses återspegla benupptaget.

Utsöndringsvägarna för njurelimination verkar inte inkludera några kända syra- eller bastransportsystem som involverar utsöndringen av andra aktiva substanser. Dessutom inhiberar ibandronatsyra inte de huvudsakliga humana P450 isoenzymerna i levern och har inte visats inducera det hepatiska cytokrom P450-systemet hos råttor.

#### Farmakokinetik i speciella patientgrupper

##### *Kön*

Ibandronatsyrans biotillgänglighet och farmakokinetik är likartad hos män och kvinnor.

##### *Ras*

Det finns inget belägg för någon kliniskt relevant interetnisk skillnad mellan asiater och kaukasier vad gäller ibandronatsyrans disposition. Det finns få tillgängliga data på patienter med afrikanskt ursprung.

##### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Exponeringen för ibandronatsyra hos patienter med varierande grad av nedsatt njurfunktion är relaterad till CLkr. Personer med gravt nedsatt njurfunktion (CLkr  $\leq$  30 ml/min) som erhöll oralt administrerad ibandronatsyra 10 mg per dag i 21 dagar, uppvisade 2-3 gånger högre plasmakoncentrationer än personer med normal njurfunktion (CLkr  $\geq$  80 ml/min). Ibandronatsyrans totala clearance reducerades till 44 ml/min hos personer med gravt nedsatt njurfunktion jämfört med

129 ml/min hos personer med normal njurfunktion. För patienter med mild njurfunktionsnedsättning (CLkr  $\geq$  50 och  $<$  80 ml/min) behövs ingen dosjustering. För patienter med måttlig njurfunktionsnedsättning (CLkr  $\geq$  30 och  $<$  50 ml/min) eller grav njurfunktionsnedsättning (CLkr  $<$  30 ml/min) rekommenderas en dosjustering (se avsnitt 4.2).

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2)*

Det finns inga farmakokinetiska uppgifter för ibandronatsyra hos patienter med nedsatt leverfunktion. Levern spelar ingen signifikant roll vid clearance av ibandronatsyra, eftersom syran inte metaboliseras utan avlägsnas genom utsöndring via njurarna och genom benupptag. Därför är dosjustering inte nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom proteinbindningen av ibandronatsyra är ungefär 87 % vid terapeutiska koncentrationer, är det osannolikt att hypoproteinemi vid svår leversjukdom skulle leda till kliniskt signifikanta ökning av fri plasmakoncentration.

#### *Äldre patienter (se avsnitt 4.2)*

I en multivariatanalys fann man att ålder inte var en oberoende faktor för de studerade farmakokinetiska parametrarna. Eftersom njurfunktionen försämras med åldern, är det endast denna faktor som måste beaktas (se avsnittet om nedsatt njurfunktion).

#### *Pediatrik population (se avsnitt 4.2 och 5.1)*

Det finns inga tillgängliga uppgifter avseende användningen av ibandronatsyra hos patienter under 18 år.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Effekter i prekliniska studier sågs endast vid exponeringar avsevärt högre än maximal klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans. Liksom för andra bisfosfonater har man funnit att njuren är det primära målorganet för systemisk toxicitet.

#### *Mutagenitet/karcinogenitet:*

Inga tecken på karcinogena effekter har observerats. Genotoxicitetstester gav inga belägg för någon genetisk aktivitet hos ibandronatsyra.

#### *Reproduktionstoxicitet:*

Det fanns inga tecken på någon direkt fostertoxicitet eller teratogen effekt av ibandronatsyra hos intravenöst eller oralt behandlade råttor och kaniner. I reproduktionsstudier på råttor med oral administrering bestod effekterna på fertiliteten av ökade preimplantationsförluster vid dosnivåer på 1 mg/kg/dag och högre. I reproduktionsstudier på råttor med intravenös administrering minskade ibandronatsyra antalet spermier vid doser på 0,3 och 1 mg/kg/dag och minskade fertiliteten hos hannar vid 1 mg/kg/dag och hos honor vid 1,2 mg/kg/dag. De biverkningar som sågs i reproduktionstoxikologiska studier på råttor var de som förväntades för denna läkemedelsgrupp (bisfosfonater). Dessa inkluderar ett minskat antal implantationsställen, försvårad naturlig förlossning (dystoki), en ökning i visceral variationer (uretärt njurbäckensyndrom) och tandmissbildningar på F<sub>1</sub>-avkomman hos råttor.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa  
Povidon K-30  
Krosopovidon (typ A)  
Kolloidal vattenfri kiseldioxid  
Stearinsyra

#### Tabletthölje:

Vit opadry YS-1-7003:  
Titandioxid (E 171)  
Hypromellos  
Makrogol 400  
Polysorbat 80

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

2 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/Aclar/PVC-Aluminiumblistor i pappkartonger med 24 eller 84 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.  
Utsläpp av läkemedel i miljön ska minimeras.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederländerna

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/10/642/001 28 filmdragerade tabletter i PVC/Aclar/PVC – Aluminiumblistor i pappkartonger  
EU/1/10/642/002 84 filmdragerade tabletter i PVC/Aclar/PVC – Aluminiumblistor i pappkartonger

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 17 September 2010  
Datum för den senaste förnyelsen: 25 juni 2015

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ibandronic Acid Teva 150 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Vita, bikonvexa, kapselformade, filmdragerade tabletter, graverade med "I150" på den ena sidan och släta på den andra.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med en ökad risk för frakturer (se avsnitt 5.1). En minskad risk för vertebrala frakturer har påvisats, medan effekt på höftfrakturer inte har fastställts.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Den rekommenderade dosen är en 150 mg filmdragerad tablett en gång i månaden. Tabletten skall helst intas samma datum varje månad.

Ibandronic Acid Teva skall tas efter en natts fasta (på minst 6 timmar) och 1 timme före dagens första måltid eller dryck (förutom vatten)(se avsnitt 4.5) eller något annat oralt läkemedel eller kosttillskott (inklusive kalcium).

Om en dos missas skall patienten instrueras att ta en tablett Ibandronic Acid Teva 150 mg på morgonen dagen efter tabletten blivit ihågkommen, såvida inte nästa schemalagda dos är inom 7 dagar. Patienten skall sedan återgå till att ta sin dos en gång i månaden enligt det från början schemalagda datumet. Om nästa schemalagda dos är inom 7 dagar skall patienten vänta tills sin nästa dos och sedan fortsätta ta en tablett en gång i månaden enligt sitt ursprungliga schema. Patienten skall inte ta två tabletter inom samma vecka.

Patienten bör få tillägg av kalcium och/eller D-vitamin om kostintaget är otillräckligt (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Den optimala behandlingstiden med bisfosfonater mot osteoporos är inte fastställd. Behovet av fortsatt behandling bör utvärderas kontinuerligt baserat på en individuell nytta-risk bedömning för varje patient, i synnerhet efter en behandlingstid på 5 år eller mer.

#### Speciella populationer

##### *Nedsatt njurfunktion*

Ibandronic Acid Teva rekommenderas inte till patienter med ett kreatininclearance lägre än 30 ml/min på grund av begränsad klinisk erfarenhet (se avsnitt 4.4 och avsnitt 5.2).

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion om kreatininclearance är lika med eller högre än 30 ml/min.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

#### *Äldre patienter (>65 år)*

Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

#### *Pediatrisk population*

Det är inte tillämpligt att använda Ibandronic Acid Teva till barn under 18 år, och Ibandronic Acid Teva har inte studerats hos denna population (se avsnitt 5.1 och avsnitt 5.2).

#### Administreringssätt:

För oral användning.

- Tablettorna skall sväljas hela med ett glas vatten (180 till 240 ml) medan patienten sitter eller står i upprätt läge. Vatten med en hög kalciumkoncentration ska inte användas. Om det finns misstanke om eventuella höga kalciumhalter i kranvattnet (hårt vatten), rekommenderas att buteljerat vatten med lågt mineralinnehåll används.
- Patienten får inte ligga ner inom 1 timme efter att ha tagit Ibandronic Acid Teva.
- Vatten är den enda dryck som får intas tillsammans med Ibandronic Acid Teva.
- Patienten får inte tugga eller suga på tablettan på grund av risk för sår i munhåla/svalg.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot ibandronatsyra eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Hypokalcemi
- Abnormaliteter i esofagus som kan försena esofagustömning, såsom striktur eller akalasi
- Oförmåga att stå eller sitta upprätt i minst 60 minuter

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Hypokalcemi

Existerande hypokalcemi måste åtgärdas innan behandling med Ibandronic Acid Teva inleds. Andra störningar i skelett- och mineralmetabolismen bör också behandlas effektivt. Det är viktigt att alla patienter har ett tillräckligt intag av kalcium och vitamin D.

#### Irritation i magtarmkanalen

Oralt administrerade bisfosfonater kan orsaka lokal irritation i den övre gastrointestinala slemhinnan. På grund av dessa eventuellt irriterande effekter och en risk för försämring av den underliggande sjukdomen ska försiktighet iakttas då Ibandronic Acid Teva ges till patienter med aktiva övre gastrointestinala problem (t ex känd Barretts esofagus, dysfagi, andra esofagala sjukdomar, gastrit, duodenit eller ulcus).

Biverkningar som esofagit, esofagal ulcus, esofagala erosioner, i vissa fall allvarliga och som kräver sjukhusvård, i sällsynta fall med blödning eller följt av esofagusstriktur eller perforation har rapporterats hos patienter som får behandling med bisfosfonater oralt. Risken för allvarliga esofagusbiverkningar verkar vara större hos patienter som inte följer dosinstruktionen och/eller som fortsätter att ta orala bisfosfonater efter att symtom som tyder på esofagal irritation utvecklats. Patienterna ska vara särskilt uppmärksamma på och kunna följa doseringsinstruktionerna (se avsnitt 4.2).

Läkare bör vara uppmärksamma på tecken eller symtom på eventuell esofagusreaktion under behandling och patienterna bör instrueras att sätta ut Ibandronic Acid Teva och söka läkarvård om de utvecklar dysfagi, odynofagi, retrosternal smärta eller nytillkommen eller förvärrad halsbränna.

Även om ingen ökad risk observerades i kontrollerade kliniska studier har det efter marknadsintroduktionen förekommit rapporter om sår i ventrikeln och duodenum vid användning av orala bisfosfonater. Vissa av dessa var allvarliga och med komplikationer.

Eftersom både icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat) och bisfosfonater har förknippats med gastrointestinal irritation skall försiktighet iakttas vid samtidig administrering.

#### Osteonekros i käken

Osteonekros i käken (ONJ) har rapporterats i mycket sällsynta fall efter marknadsintroduktionen hos patienter som fått Ibandronic Acid Teva för osteoporos (se avsnitt 4.8).

Start av behandling eller ny behandlingsomgång bör senareläggas hos patienter med oläkta öppna mjukdelslesioner i munnen.

En tandundersökning med förebyggande tandvård och en individuell nytta-riskbedömning rekommenderas innan behandling med Ibandronic Acid Teva hos patienter med samtidiga riskfaktorer.

Följande riskfaktorer bör beaktas vid bedömning av patientens risk att utveckla ONJ:

- Potensen av läkemedlet som hämmar benresorptionen (högre risk för högpotenta substanser), administreringsväg (högre risk vid parenteral administrering) och kumulativ dos av benresorptionsbehandling
- Cancer, komorbida tillstånd (t.ex. anemi, koagulationsrubbningar, infektion), rökning
- Samtidig behandling: kortikosteroider, kemoterapi, angiogeneshämmare, strålbehandling av huvud och hals
- Dålig munhygien, parodontal sjukdom, dåligt passande tandprotes, tidigare tandsjukdomar, invasiva tandingrepp t.ex. tandextraktioner

Alla patienter bör uppmantras att hålla god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller och omedelbart rapportera eventuella orala symtom såsom tandlossning, smärta eller svullnad, eller sår som inte läker eller vätskar under behandling med Ibandronic Acid Teva. Under behandling bör invasiva tandingrepp endast utföras efter noggrant övervägande och undvikas i nära anslutning till administrering av Ibandronic Acid Teva.

Behandlingsplanen för patienter som utvecklar ONJ bör utarbetas i nära samarbete mellan den behandlande läkaren och en tandläkare eller käkkirurg med expertis om ONJ. Tillfälligt behandlingssuppehåll med Ibandronic Acid Teva bör övervägas till dess att tillståndet förbättras och bidragande riskfaktorer om möjligt har begränsats.

#### Osteonekros i den yttre hörselgången

Osteonekros i den yttre hörselgången har rapporterats vid användning av bisfosfonater, främst i samband med långvarig terapi. Möjliga riskfaktorer för osteonekros i den yttre hörselgången är bland annat steroidanvändning och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer såsom infektion eller trauma. Risken för osteonekros i den yttre hörselgången bör övervägas hos patienter som får bisfosfonater och som uppvisar öronsymtom såsom kroniska öroninfektioner.

#### Atypiska femurfrakturer

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater, främst hos patienter som behandlats under lång tid mot osteoporos. Dessa tvärgående eller korta, sneda frakturer kan inträffa var som helst längs femur, från strax under den mindre trokantern till strax ovanför epikondylerna. Frakturerna inträffar efter minimalt eller inget trauma och en del patienter upplever smärta i lår eller ljumske, ofta förenat med röntgenologisk stressfraktur, veckor till månader före den kompletta femurfrakturen. Frakturerna är ofta bilaterala, därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskaftet. Dålig läkning av dessa frakturer har också rapporterats. Utsättning av bisfosfonatbehandling hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell nytta-risk-bedömning.

Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera smärta i lår, höft eller lumske och varje patient med sådana symptom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur.

#### Nedsatt njurfunktion

På grund av begränsad klinisk erfarenhet rekommenderas inte Ibandronic Acid Teva till patienter med ett kreatininclearance lägre än 30 ml/min (se avsnitt 5.2).

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Läkemedel-födoämnesinteraktion

Den orala biotillgängligheten av ibandronatsyra minskas vanligtvis vid samtidigt intag av mat. I synnerhet produkter som innehåller kalcium, inklusive mjölk, och andra multivalenta katjoner (såsom aluminium, magnesium, järn), påverkar troligen absorptionen av Ibandronic Acid Teva, vilket stämmer överens med fynd i djurstudier. Därför skall patienter fasta över natten (i minst 6 timmar) innan de tar Ibandronic Acid Teva och därefter fortsätta fasta i 1 timme efter intag av Ibandronic Acid Teva (se avsnitt 4.2).

#### Interaktioner med andra läkemedel

Metabola interaktioner anses inte troliga då ibandronatsyra inte hämmar de huvudsakliga humana P450 isoenzymerna i levern och har inte visats inducera det hepatiska cytokrom P450-systemet hos råttor (se avsnitt 5.2). Ibandronatsyra elimineras enbart genom renal utsöndring och genomgår ingen biotransformering.

#### Kalciumsupplement, antacida och vissa orala läkemedel som innehåller multivalenta katjoner

Kalciumsupplement, antacida och vissa orala läkemedel som innehåller multivalenta katjoner (såsom aluminium, magnesium, järn) påverkar troligen absorptionen av Ibandronic Acid Teva. Därför skall patienten inte ta några orala läkemedel under minst 6 timmar före intag av Ibandronic Acid Teva och inom 1 timme efter intag av Ibandronic Acid Teva.

#### Acetylsalicylsyra och NSAID

Eftersom acetylsalicylsyra, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat) och bisfosfonater har förknippats med gastrointestinal irritation bör försiktighet iakttas vid samtidig administrering (se avsnitt 4.4).

#### H<sub>2</sub>-antagonister eller protonpumpshämmare

Av de över 1 500 patienter som ingick i studien BM 16549, vilken jämförde månatlig och daglig doseringsregim med ibandronatsyra, använde 14 % av patienterna histamin (H<sub>2</sub>)-antagonister eller protonpumpshämmare efter ett år och 18 % av patienterna efter två år. Bland dessa patienter var incidensen av övre gastrointestinala biverkningar hos patienterna som behandlades med ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden jämförbar med den hos patienterna som behandlades med ibandronatsyra 2,5 mg dagligen.

Hos friska frivilliga män och postmenopausala kvinnor orsakade intravenöst ranitidin en ökning av biotillgänglighet för ibandronatsyra på ca 20 %, vilket förmodligen berodde på en minskad mängd magsyra. Eftersom denna ökning dock är inom normalgränsen för ibandronatsyras varierande biotillgänglighet, anses ingen dosjustering vara nödvändig när Ibandronic Acid Teva administreras samtidigt med H<sub>2</sub>-antagonister eller andra aktiva substanser som ökar magsyrans pH.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Ibandronic Acid Teva är endast avsett för postmenopausala kvinnor och får inte tas av kvinnor i fertil ålder.

Det finns inte tillräckligt med data avseende behandling av gravida kvinnor med ibandronatsyra. Studier på råttor har visat på en viss förekomst av reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken hos människa är okänd. Ibandronic Acid Teva skall inte användas under graviditet.



### Amning

Det är inte känt om ibandronatsyra passerar över i human bröstmjolk. Studier på lakterande råttor har påvisat låga nivåer av ibandronatsyra i mjölken efter intravenös administrering. Ibandronic Acid Teva skall inte användas under amning.

### Fertilitet

Det finns inga data avseende effekten av ibandronatsyra på människa. I reproduktionsstudier på råttor med oral administrering minskade ibandronatsyra fertiliteten. I studier på råttor med intravenös administrering minskade ibandronatsyra fertiliteten vid höga dagliga doser (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Mot bakgrund av den farmakodynamiska och farmakokinetiska profilen och rapporterade biverkningar, förväntas att Ibandronic Acid Teva ha ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De allvarligaste rapporterade biverkningarna är anafylaktisk reaktion/chock, atypiska femurfrakturer, osteonekros i käken, irritation i magtarmkanalen, okulära inflammationer (se avsnitt "Beskrivning av utvalda biverkningar" och avsnitt 4.4).

De vanligast rapporterade biverkningarna är artralgi och influensaliknande symtom. Dessa symtom är vanliga i samband med den första dosen, varar i allmänhet en kort tid, har en mild till måttlig intensitet, och upphör vanligtvis under fortsatt behandling, utan att någon medicinsk åtgärd behövs (se avsnitt "Influensaliknande sjukdom").

### Biverkningar i tabellform

I tabell 1 visas en komplett lista över kända biverkningar. Säkerhetsprofilen för oral behandling med ibandronatsyra 2,5 mg dagligen har utvärderats hos 1 251 patienter, vilka behandlades i 4 placebokontrollerade kliniska studier. Den stora majoriteten av patienterna kommer från den pivotala treåriga frakturstudien (MF 4411).

I en tvåårig studie på postmenopausala kvinnor med osteoporos (BM 16549) var den övergripande säkerhetsprofilen för ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden jämförbar med ibandronatsyra 2,5 mg dagligen. Den totala andelen patienter som upplevde en biverkning var 22,7 % och 25,0 % för ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden efter ett respektive två år. De flesta fallen ledde inte till att behandlingen avslutades.

Biverkningarna visas enligt MedDRAs klassificering av organsystem och frekvenskategori. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ( $> 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar som förekom hos postmenopausala kvinnor som fick ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden eller ibandronatsyra 2,5 mg dagligen i fas III-studierna BM 16549 och MF 4411 och erfarenheter efter godkännandet för försäljning.

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Immunsystemet		Astmaexacerbation	Överkänslighetsreaktion	Anafylaktisk reaktion/chock*†
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel		
Ögon			Okulära inflammationer*†	
Magtarmkanalen*	Esofagit, Gastrit, Gastroesofageal refluxsjukdom, Dyspepsi, Diarré, Buksmärta, Illamående	Esofagit inkluderande esofagussår eller esofagusstriktur och dysfagi, Kräkningar, Flatulens	Duodenit	
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag		Angioödem, Ansiktsödem, Urtikaria	Stevens-Johnsons syndrom†, erythema multiforme†, bullös dermatit†
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi, Myalgi, Muskuloskeletal smärta, Muskelkramp, Muskuloskeletal stelhet	Ryggsmärta	Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer†	Osteonekros i käken*†, osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning) †
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Influensaliknande sjukdom*	Trötthet		

\*Se ytterligare information nedan

†Identifierad efter godkännandet för försäljning.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### Biverkningar i magtarmkanalen

Patienter med tidigare sjukdomar i mag-tarmkanalen inklusive patienter som nyligen haft magsår utan blödning eller lagts in på sjukhus, samt patienter med dyspepsi eller medicinskt kontrollerad reflux, inkluderades i studien med behandling en gång i månaden. För dessa patienter var det ingen skillnad i incidensen av övre mag-tarmbiverkningar med doseringsregimen 150 mg en gång i månaden jämfört med doseringsregimen 2,5 mg dagligen.

#### Influensaliknande sjukdom

Influensaliknande sjukdom innefattar akutfasreaktioner eller symtom som myalgi, artralgi, feber, frossa, trötthet, illamående, minskad aptit eller skelettsmärta.

### Osteonekros i käken

Fall av osteonekros i käken har rapporterats, i huvudsak hos cancerpatienter som behandlats med läkemedel som hämmar benresorption såsom ibandronatsyra (se avsnitt 4.4). Fall av ONJ har rapporterats efter marknadsintroduktionen av ibandronatsyra.

### Okulära inflammationer

Okulära inflammationer så som uveit, episklerit och sklerit har rapporterats vid användning av ibandronatsyra. I några fall upphörde dessa händelser först efter att behandlingen med ibandronatsyra hade satts ut.

### Anafylaktisk reaktion/chock

Fall av anafylaktisk reaktion/chock, inkluderande fatala händelser, har rapporterats hos patienter som behandlats med ibandronatsyra intravenöst

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Ingen specifik information gällande överdosering med Ibandronic Acid Teva finns tillgänglig. Baserat på tillgänglig kunskap om denna grupp av substanser, kan oral överdosering leda till gastrointestinala biverkningar (såsom upprörd mage, dyspepsi, esofagit, gastrit eller ulcus) eller hypokalcemi. Mjölkk eller antacida bör ges för att binda Ibandronic Acid Teva och mot biverkningar ges symptomatisk behandling. På grund av risken för esofagusirritation bör kräkning inte framkallas och patienten bör bibehålla upprätt ställning.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel för behandling av skelettsjukdomar, bisfosfonater  
ATC-kod: M05BA06

#### *Verkningsmekanism*

Ibandronatsyra är en mycket potent bisfosfonat som tillhör gruppen av bisfosfonater innehållande kväve, vilka verkar selektivt på benvävnad och specifikt hämmar osteoklastisk aktivitet utan att direkt påverka benbildningen. Nybildning av osteoklaster påverkas inte. Ibandronatsyra leder till en successiv ökning av benmassan och en minskad frakturincidens genom att minska den förhöjda benomsättningen mot premenopausala nivåer hos postmenopausala kvinnor.

#### *Farmakodynamiska effekter*

Den farmakodynamiska verkningsmekanismen för ibandronatsyra är hämning av benresorptionen. *In vivo* förhindrar ibandronatsyra experimentellt inducerad nedbrytning av benvävnad som orsakats av att gonadfunktionen upphört, av retinoider, tumörer eller tumöreextrakt. Hos unga (snabbt växande) råttor hämmas även den endogena benresorptionen vilket leder till en ökad normal benmassa jämfört med icke-behandlade djur. Djurmodeller bekräftar att ibandronatsyra är en potent hämmare av osteoklastisk aktivitet. Hos växande råttor fanns inga tecken på en försämrad benmineralisering även i doser högre än 5 000 gånger de doser som krävs för osteoporosbehandling.

Både vid daglig och intermittent (med förlängda dosfria intervall) långtidsbehandling av råttor, hundar och apor visade benbildningen en normal kvalitet och en bevarad eller ökad mekanisk styrka även med doser i det toxiska intervallet. Hos människa bekräftades effekten av ibandronatsyra med både daglig och intermittent administrering med ett doseringsfritt intervall på 9-10 veckor i en klinisk prövning (MF 4411) där ibandronatsyra visade en förebyggande effekt mot frakturer.

I djurmodeller framkallade ibandronatsyra biokemiska förändringar som tyder på en dosberoende hämning av benresorptionen inklusive en minskning av biokemiska markörer från nedbruten benkollagen (såsom deoxypyridinolin, och tvärbundna N-telopeptider av typ I-kollagen (NTX)) i urinen.

I en fas I bioekvivalensstudie som genomfördes på 72 postmenopausala kvinnor, vilka erhöll 150 mg oralt var 28:e dag i sammanlagt fyra doser, sågs en hämning av CTX i serum redan 24 timmar efter den första dosen (median hämning 28 %). Medianen för den maximala hämningen (69 %) sågs 6 dagar senare. Efter den tredje och fjärde dosen var medianen för den maximala hämningen 74 % 6 dagar efter dosering. 28 dagar efter den fjärde dosen hade den mediana hämningen minskat till 56 %. Utan någon ytterligare dosering sker en minskad hämning av biokemiska markörer för benresorption.

#### *Klinisk effekt*

Oberoende riskfaktorer som till exempel låg bentäthet (BMD), ålder, tidigare frakturer, en familjär förekomst av frakturer, hög benomsättning och lågt Body Mass Index (BMI) skall övervägas för att identifiera kvinnor med en förhöjd risk för osteoporotiska frakturer.

#### Ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden

##### Bentäthet (BMD)

Ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden visades öka BMDen minst lika effektivt som ibandronatsyra 2,5 mg dagligen i en tvåårig, dubbelblind, multicenterstudie (BM 16549) på postmenopausala kvinnor med osteoporos (BMD T score i ländkotpelaren under - 2,5 standardavvikelser vid behandlingsstart). Detta visades i både den primära analysen efter ett år och i den bekräftande analysen av resultatet efter två års behandling (Tabell 2).

Tabell 2: Genomsnittlig relativ ändring av BMD i ländkotpelaren, hela höftbenet, lårbenshalsen och trokanterna jämfört med behandlingsstart efter ett års (primär analys) och två års behandling (per protokoll population) i studien BM 16549.

	Ett-årsdata från studien BM 16549		Två-årsdata från studien BM 16549	
Genomsnittlig relativ ändring från behandlingsstart % [95 % konfidensintervall]	Ibandronatsyra 2,5 mg dagligen (n=318)	Ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden (n=320)	Ibandronatsyra 2,5 mg dagligen (n=294)	Ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden (n=291)
BMD i ländkotpelaren L2-L4	3,9 [3,4; 4,3]	4,9 [4,4; 5,3]	5,0 [4,4; 5,5]	6,6 [6,0; 7,1]
BMD över hela höftbenet	2,0 [1,7; 2,3]	3,1 [2,8; 3,4]	2,5 [2,1; 2,9]	4,2 [3,8; 4,5]
BMD i lårbenshalsen	1,7 [1,3; 2,1]	2,2 [1,9; 2,6]	1,9 [1,4; 2,4]	3,1 [2,7; 3,6]
BMD i trokanterna	3,2 [2,8; 3,7]	4,6 [4,2; 5,1]	4,0 [3,5; 4,5]	6,2 [5,7; 6,7]

Dessutom har ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden visats vara bättre än ibandronatsyra 2,5 mg dagligen med avseende på ökning av BMD i ländkotpelaren i en prospektivt planerad analys efter ett år,  $p=0,002$ , samt efter två år,  $p<0,001$ .

Efter ett år (primär analys) hade 91,3 % ( $p=0,005$ ) av patienterna som fick ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden en ökad eller oförändrad BMD i ländkotpelaren jämfört med behandlingsstart (svarade på behandlingen) jämfört med 84 % av patienterna som fick ibandronatsyra 2,5 mg dagligen. Efter två år svarade 93,5 % ( $p=0,004$ ) av patienterna som fick ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden respektive 86,4 % som fick ibandronatsyra 2,5 mg dagligen på behandlingen.

Beträffande BMD över hela höftbenet hade 90,0 % ( $p < 0,001$ ) av patienterna som fick ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden och 76,7 % av patienterna som fick ibandronatsyra 2,5 mg dagligen en ökad eller oförändrad BMD jämfört med behandlingsstart efter ett år. Efter två år hade 93,4 % ( $p < 0,001$ ) av patienterna som fick ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden och 78,4 % av patienterna som fick ibandronatsyra 2,5 mg dagligen en ökad eller oförändrad BMD över hela totala höftbenet jämfört med behandlingsstart.

När man tar ett mer stringent kriterium i beaktande, som kombinerar både BMD i ländkotpelaren och över hela höften, svarade 83,9 % ( $p < 0,001$ ) av patienterna som fick ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden respektive 65,7 % av patienterna som fick ibandronatsyra 2,5 mg dagligen ( $p > 0,001$ ) på behandlingen efter ett år. Efter två år uppfylldes detta kriterium av 87,1 % ( $p < 0,001$ ) av patienterna i behandlingsgruppen med 150 mg en gång i månaden och 70,5 % av patienterna i behandlingsgruppen med 2,5 mg dagligen.

#### Biokemiska markörer för benomsättning

En kliniskt betydelsefull minskning av CTX-nivåerna i serum observerades vid alla analystillfällen, d.v.s. månad 3, 6, 12 och 24. Efter ett år (primär analys) var median relativ ändring från behandlingsstart -76 % för ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden och -67 % för ibandronatsyra 2,5 mg dagligen. Efter två år var median relativ ändring från behandlingsstart -68 % i behandlingsgruppen med 150 mg och -62 % i behandlingsgruppen med 2,5 mg dagligen.

Efter ett år fann man att 83,5 % ( $p = 0,006$ ) av patienterna som fick ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden respektive 73,9 % av patienterna som fick ibandronatsyra 2,5 mg dagligen svarade på behandlingen (definierat som en minskning  $\geq 50$  % från behandlingsstart). Efter två år fann man att 78,7 % ( $p = 0,002$ ) av patienterna i behandlingsarmen med 150 mg en gång i månaden respektive 65,6 % av patienterna i behandlingsarmen med 2,5 mg dagligen svarade på behandlingen.

Baserat på resultatet från studien BM 16549, förväntas ibandronatsyra 150 mg en gång i månaden förebygga frakturer minst lika effektivt som ibandronatsyra 2,5 mg dagligen.

#### Ibandronatsyra 2,5 mg dagligen

I den initiala, treåriga, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade frakturstudien (MF 4411) har en statistiskt signifikant och medicinskt relevant minskning i incidensen av nya radiografiska morfometriska och kliniska vertebrala frakturer visats (Tabell 3). I denna studie utvärderades ibandronatsyra som administrerades oralt i doser på 2,5 mg dagligen och 20 mg i intermittenta doser som en explorativ doseringsregim. Ibandronatsyra intogs 60 minuter innan dagens första intag av mat eller dryck (fasteperiod efter dosering). Studien omfattade kvinnor i åldern 55 till 80 år som varit postmenopausala i minst 5 år och som hade en BMD i ländkotpelaren på 2 till 5 standardavvikelser under det postmenopausala medelvärdet (T-score) i åtminstone en ryggkota [L1-L4], samt hade en till fyra prevalenta vertebrala frakturer. Alla patienterna fick 500 mg kalcium och 400 IE D-vitamin dagligen. Effekten utvärderades hos 2 928 patienter.

Ibandronatsyra 2,5 mg givet dagligen visade en statistiskt signifikant och medicinskt relevant minskning i incidensen av nya vertebrala frakturer. Behandlingen minskade förekomsten av nya radiografiska vertebrala frakturer med 62 % ( $p = 0,0001$ ) under den 3 år långa studien. En relativ riskreduktion på 61 % observerades efter 2 år ( $p = 0,0006$ ). Ingen statistiskt signifikant skillnad uppnåddes efter 1 års behandling ( $p = 0,056$ ). Den frakturförebyggande effekten var jämn under studietiden. Det fanns ingen indikation på att effekten försvagades med tiden. Även incidensen av kliniska vertebrala frakturer reducerades signifikant med 49 % ( $p = 0,011$ ). Den starka effekten på vertebrala frakturer reflekterades dessutom av en statistiskt signifikant minskning av längdförlust jämfört med placebo ( $p < 0,0001$ ).

Tabell 3: Resultat från 3 års frakturstudie MF 4411 (% , 95 % konfidensintervall)

	Placebo (n=974)	Ibandronatsyra 2,5 mg dagligen (n=977)
Relativ riskreduktion		62 % (40,9; 75,1)

Nya morfometriska vertebrala frakturer		
Incidens av nya morfometriska vertebrala frakturer	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Relativ riskreduktion av kliniska vertebrala frakturer		49 % (14,03; 69,49)
Incidens av kliniska vertebrala frakturer	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
BMD – förändring (i medeltal) i ländkotpelaren efter 3 år jämfört med behandlingsstart	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
BMD –förändring (i medeltal) över hela höftbenet efter 3 år jämfört med behandlingsstart	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Behandlingseffekten av ibandronatsyra utvärderades ytterligare i en subgruppsanalys av patienter med ett BMD T-score under -2,5 i ländkotpelaren vid behandlingsstart. Den minskade risken för vertebrala frakturer stämde väl överens med den som observerades i hela populationen.

Tabell 4: Resultat från 3 års frakturstudie MF 4411 (% , 95 % konfidensintervall) för patienter med BMD T-score under -2,5 i ländkotpelaren vid behandlingsstart

	Placebo (n=587)	Ibandronatsyra 2,5 mg dagligen (n=575)
Relativ riskreduktion Nya morfometriska vertebrala frakturer		59 % (34,5; 74,3)
Incidens av nya morfometriska vertebrala frakturer	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Relativ riskreduktion av kliniska vertebrala frakturer		50 % (9,49; 71,91)
Incidens av kliniska vertebrala frakturer	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
BMD – förändring (i medeltal) i ländkotpelaren efter 3 år jämfört med behandlingsstart	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
BMD –förändring (i medeltal) över hela höftbenet efter 3 år jämfört med behandlingsstart	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

I den totala patientpopulationen i studien MF 4411 observerades ingen reduktion av icke-vertebrala frakturer, men dagligt ibandronat visades vara effektivt i en subgrupp av högriskpatienter (BMD T-score <-3,0 i lårbenshalsen) där man observerade en riskreduktion på 69 % för icke-vertebrala frakturer.

Daglig behandling med 2,5 mg resulterade i successiva öknings av BMD vid vertebrala och icke-vertebrala delar av skelettet.

Efter 3 år var ökningen av BMD i ländkotpelaren 5,3 % jämfört med placebo och 6,5 % jämfört med behandlingsstart. Ökningarna i höftområdet jämfört med behandlingsstart var 2,8 % vid lårbenshalsen, 3,4 % i hela höften och 5,5 % vid trokanterna. Biokemiska markörer på benomsättningen (såsom CTX i urinen och osteokalcin i serum) visade ett förväntat suppressionsmönster till premenopausala nivåer och nådde en maximal minskning inom en period på 3-6 månader. En kliniskt betydelsefull reducering på 50 % av de biokemiska markörerna för benresorption kunde observeras så tidigt som en månad efter påbörjad behandling med 2,5 mg ibandronatsyra. Efter avbruten behandling skedde en återgång till de patologiska nivåer av ökad benresorption som associeras med postmenopausal osteoporos innan

behandling. Den histologiska analysen av benbiopsier efter två och tre års behandling av postmenopausala kvinnor visade en normal benkvalitet och gav ingen indikation på någon defekt mineralisering.

*Pediatrisk population (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.2)*

Ibandronatsyra har inte studerats i den pediatrika populationen, varför inga effekt- eller säkerhetsdata finns tillgängliga för denna patientpopulation.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ibandronatsyras primära farmakologiska effekter på benvävnad är inte direkt relaterade till de befintliga plasmakoncentrationerna, vilket har visats i flera studier på djur och människa.

### *Absorption*

Ibandronatsyra absorberas snabbt i den övre mag-tarmkanalen efter oral administrering och plasmakoncentrationerna ökar dosproportionellt upp till 50 mg oral dos. I högre doser än denna ses mer än dosproportionella ökning. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 0,5 till 2 timmar (median 1 timme) vid fasta och den absoluta biotillgängligheten är omkring 0,6 %. Absorptionsgraden minskar vid samtidigt intag av mat eller dryck (förutom vatten). Biotillgängligheten reduceras med omkring 90 % när ibandronatsyra tas tillsammans med en standardiserad frukost jämfört med biotillgängligheten hos fastande personer. Det sker ingen betydande minskning i biotillgängligheten förutsatt att ibandronatsyra intas 60 minuter före dagens första måltid. Både biotillgängligheten och tillväxten i BMD minskar då mat eller dryck intas mindre än 60 minuter efter intag av ibandronatsyra.

### *Distribution*

Efter initial systemexponering binder ibandronatsyra snabbt till benvävnad eller utsöndras via urinen. Hos människa är den skenbara terminala distributionsvolymen minst 90 l och den mängd som når benvävnaden uppskattas till ungefär 40-50 % av den cirkulerande dosen. Proteinbindningen i human plasma är ungefär 85-87 % (fastställt *in vitro* vid terapeutiska koncentrationer) och risken för interaktioner med andra läkemedel på grund av bortträngning är därför låg.

### *Metabolism*

Det finns inga belägg för att ibandronatsyra metaboliseras hos djur eller människor.

### *Eliminering*

Den absorberade fraktionen av ibandronatsyra avlägsnas från cirkulationen genom benabsorption (uppskattas till 40-50 % hos postmenopausala kvinnor) och återstoden elimineras oförändrat via njurarna. Den icke-absorberade fraktionen av ibandronatsyra elimineras oförändrat i feces.

Längden på de observerade halveringstiderna varierar, generellt verkar den skenbara terminala halveringstiden vara i intervallet 10-72 timmar. Eftersom de beräknade värdena till stor del är ett resultat av studietiden, val av dos och analyskänslighet är det troligt att den sanna halveringstiden är väsentligt längre, i likhet med andra bisfosfonater. Tidiga plasmanivåer minskar snabbt och når 10 % av toppnivån inom 3 och 8 timmar efter intravenös respektive oral administrering.

Ibandronatsyra har ett lågt totalt clearance med ett medelvärde i intervallet 84-160 ml/min. Renalt clearance (omkring 60 ml/min hos friska postmenopausala kvinnor) står för 50-60 % av totalt clearance och är relaterat till CLkr. Skillnaden mellan synbart totalt clearance och njurclearance anses reflektera benupptaget.

Utsöndringsvägarna verkar inte inkludera några kända syra- eller bastransportsystem som involverar utsöndringen av andra aktiva substanser. Dessutom inhiberar inte ibandronatsyra de viktigaste humana hepatiska P450-isoenzymerna och inducerar inte det hepatiska cytokrom P450-systemet hos råttor.

### Farmakokinetik i speciella patientgrupper

#### *Kön*

Ibandronatsyrans biotillgänglighet och farmakokinetik är likartad hos män och kvinnor.

#### *Ras*

Det finns inget belägg för någon kliniskt relevant interetnisk skillnad mellan asiater och kaukasier vad gäller ibandronatsyrans disposition. Det finns få tillgängliga data på patienter med afrikanskt ursprung.

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Ibandronatsyrans renala clearance är linjärt i relation till CLkr hos patienter med varierande grad av nedsatt njurfunktion.

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (CLkr lika med eller högre än 30 ml/min), vilket visades i studien BM 16549, där majoriteten av patienterna hade mild till måttligt nedsatt njurfunktion.

Personer med allvarlig njursvikt (CLkr mindre än 30 ml/min) som erhöll oralt administrerad ibandronatsyra 10 mg per dag i 21 dagar, uppvisade 2-3 gånger högre plasmakoncentrationer än personer med normal njurfunktion och ibandronatsyrans totala clearance var 44 ml/min. Efter intravenös administrering av 0,5 mg minskade totalt, renalt, och icke-renalt clearance med 67 %, 77 % respektive 50 %, hos personer med allvarlig njursvikt, men det skedde ingen minskad tolerans i samband med den ökade exponeringen. På grund av begränsad klinisk erfarenhet rekommenderas inte ibandronatsyra till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4). Ibandronatsyrans farmakokinetik har inte utvärderats hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion som hanteras med annat än hemodialys. Ibandronatsyrans farmakokinetik hos dessa patienter är inte känd och ibandronatsyra skall därför inte användas under dessa omständigheter.

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2)*

Det finns inga farmakokinetiska uppgifter om ibandronatsyra hos patienter med nedsatt leverfunktion. Levern spelar ingen signifikant roll vid clearance av ibandronatsyra, som inte metaboliseras utan avlägsnas genom utsöndring via njurarna och genom benupptag. Därför är dosjustering inte nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion.

#### *Äldre patienter (se avsnitt 4.2)*

I en multivariat analys fann man att ålder inte var någon oberoende faktor för de studerade farmakokinetiska parametrarna. Eftersom njurfunktionen kan försämrats med åldern är det den enda faktorn som behöver tas hänsyn till (se avsnittet om nedsatt njurfunktion).

#### *Pediatrik population (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.1)*

Det finns inga tillgängliga uppgifter avseende användningen av ibandronatsyra i dessa åldersgrupper.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Toxiska effekter, t. ex. tecken på njurskada, sågs hos hundar endast vid exponeringar avsevärt högre än maximal klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

#### *Mutagenitet/karcinogenitet*

Inga tecken på karcinogena effekter har observerats. Genotoxicitetstester gav inga belägg för någon genetisk aktivitet hos ibandronatsyra.

#### *Reproduktionstoxicitet*

Det fanns inga tecken på direkta fosterskadande eller teratogena effekter efter oral administrering av ibandronatsyra till råttor och kanin. Ingen påverkan på utvecklingen av F<sub>1</sub>-avkomman hos råttor kunde observeras vid en extrapolerad exponering om minst 35 gånger mänsklig exponering. I reproduktionsstudier på råttor med oral administrering bestod effekterna på fertiliteten av ökade preimplantationsförluster vid dosnivåer på 1 mg/kg/dag och högre. I reproduktionsstudier på råttor med intravenös administrering minskade ibandronatsyra antalet spermier vid doser på 0,3 och 1 mg/kg/dag och minskade fertiliteten hos hannar vid 1 mg/kg/dag och hos honor vid 1,2 mg/kg/dag. Ibandronatsyra har i reproduktionstoxikologiska studier på råttor visat sig ge de för gruppen



bisfosfonater typiska biverkningarna. Dessa inkluderar ett minskat antal implantationsställen, försvårad naturlig förlossning (dystoki) och en ökning av visceral variationer (uretärt njurbäckensyndrom).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa  
Povidon K-30  
Krosopovidon (typ A)  
Vattenfri kolloidal kiseldioxid  
Sterainsyra

#### Tabletthölje:

Vit opadry YS-1-7003:  
Titandioxid (E 171)  
Hypromellos  
Makrogol 400  
Polysorbat 80

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/Aclar/PVC-Aluminiumblistor i pappkartonger med 1 eller 3 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.  
Utsläpp av läkemedel i miljön ska minimeras.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederländerna

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/10/642/003 1 filmdragerad tablett i PVC/Aclar/PVC – Aluminiumblister i pappkartonger  
EU/1/10/642/004 3 filmdragerade tabletter i PVC/Aclar/PVC – Aluminiumblister i pappkartonger

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 17 September 2010

Datum för den senaste förnyelsen: 25 juni 2015

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

### Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

TEVA UK Ltd  
Brampton Road, Hampden Park  
Eastbourne, East Sussex,  
BN22 9AG  
Storbritannien

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

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Ibandronic Acid Teva 50 mg: Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

Ibandronic Acid Teva 150 mg: Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Ej relevant.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Ibandronic Acid Teva 50 mg filmdragerade tabletter  
ibandronatsyra

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

filmdragerad tablett

28 filmdragerade tabletter

84 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Krossa, tugga eller sug inte på tablettarna.

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**



**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederländerna

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/10/642/001 28 filmdragerade tabletter  
EU/1/10/642/002 84 filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Ibandronic Acid Teva 50 mg tabl.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ibandronic Acid Teva 50 mg filmdragerade tabletter  
ibandronatsyra

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Teva B.V.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Mån  
Tis  
Ons  
Tor  
Fre  
Lör  
Sön

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Ibandronic Acid Teva 150 mg filmdragerade tabletter  
ibandronatsyra

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

filmdragerad tablett

1 filmdragerad tablett

3 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Krossa, tugga eller sug inte på tabletterna.

Tablett som tas en gång i månaden.

Anteckna vilket datum du tar tablett.

Månad 1 / /

Månad 2 / /

Månad 3 / /

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederländerna

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/10/642/003 1 filmdragerad tablett  
EU/1/10/642/004 3 filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Ibandronic Acid Teva 150 mg tabl.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ibandronic Acid Teva 150 mg filmdragerade tabletter  
ibandronatsyra

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Teva B.V.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

*3 filmdragerade tabletter:*

Månad 1

Månad 2

Månad 3

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **Ibandronic Acid Teva 50 mg filmdragerade tabletter** ibandronatsyra

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Ibandronic Acid Teva är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Ibandronic Acid Teva
3. Hur du tar Ibandronic Acid Teva
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ibandronic Acid Teva ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Ibandronic Acid Teva är och vad det används för**

Ibandronic Acid Teva innehåller den aktiva substansen ibandronatsyra som tillhör en grupp av läkemedel som kallas bisfosfonater.

Ibandronic Acid Teva används till vuxna och förskrivs till dig om du har bröstcancer som har spritt sig till skelettet (så kallade skelettmetastaser).

- Det hjälper till att förebygga benbrott (frakturer).
- Det hjälper även till att förebygga andra skelettproblem som kan behöva kirurgi eller strålbehandling.

Ibandronic Acid Teva verkar genom att minska mängden kalcium som försvinner från skelettet. Detta förhindrar skelettet från att bli skörare.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Ibandronic Acid Teva**

**Ta inte Ibandronic Acid Teva**

- om du är allergisk mot ibandronatsyra eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har vissa problem med matstrupen (esofagus) såsom förträngningar eller sväljsvårigheter
- om du inte kan stå eller sitta upprätt i minst en timme (60 minuter) åt gången
- om du har, eller någon gång tidigare har haft, låg kalciumhalt i blodet.

Ta inte detta läkemedel om något av det som nämns ovan gäller för dig. Om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Ibandronic Acid Teva.

**Varningar och försiktighet**

En biverkning som kallas osteonekros i käken (ONJ) (förstörelse av benvävnaden i käken) har rapporterats i mycket sällsynta fall efter marknads godkännandet hos patienter som får Ibandronic Acid Teva för cancerrelaterade tillstånd. ONJ kan också inträffa efter avslutad behandling.

Det är viktigt att försöka förebygga att ONJ utvecklas då det är ett smärtsamt tillstånd som kan vara svårt att behandla. För att minska risken för att osteonekros utvecklas i käken så finns det vissa försiktighetsåtgärder som du bör vidta.

Innan du får behandling, tala om för läkare/sjuksköterska (sjukvårdspersonal) om:

- du har några problem med din mun eller tänder såsom dålig tandhälsa, tandköttsproblem eller en planerad tandutdragning
- du inte får regelbunden tandvård eller inte har genomgått en tandundersökning på länge
- du är rökare (eftersom det kan öka risken för tandproblem)
- du tidigare har behandlats med en bisfosfonat (används för att behandla eller förebygga bensjukdomar)
- du tar läkemedel som kallas kortikosteroider (såsom prednisolon eller dexametason)
- du har cancer.

Din läkare kan be dig genomgå en tandundersökning innan behandlingen med Ibandronic Acid Teva börjas.

Medan du behandlas ska du upprätthålla en god munhygien (inklusive ordinarie tandborstning) och gå på regelbundna tandkontroller. Om du har tandprotes bör du se till att dessa passar ordentligt. Om du får tandbehandling eller ska genomgå tandkirurgi (t.ex. dra ut en tand), informera din läkare om din tandbehandling och tala om för din tandläkare att du behandlas med Ibandronic Acid Teva.

Kontakta din läkare och tandläkare omedelbart om du upplever några problem med din mun eller tänder såsom lösa tänder, smärta eller svullnad eller sår som inte läker eller vätskar eftersom detta kan vara tecken på osteonekros i käken.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Ibandronic Acid Teva:

- om du är allergisk mot några andra bisfosfonater
- om du har sväljsvårigheter eller matsmältningsproblem
- du har höga eller låga nivåer av vitamin D i blodet eller av någon annan mineral
- om du har problem med njurarna

Irritation, inflammation eller sårbildning i matstrupen (esofagus) kan inträffa, ofta med symtom som svår smärta i bröstet, svår smärta efter att du svält mat eller vätska, svårt illamående eller kräkningar, särskilt om du inte dricker ett fullt glas vatten och/eller om du ligger ner inom en timme efter att du tagit Ibandronic Acid Teva. Om du får dessa symtom ska du sluta ta Ibandronic Acid Teva och kontakta din läkare omedelbart (se avsnitt 3 och 4).

### **Barn och ungdomar**

Ibandronic Acid Teva ska inte användas till barn eller ungdomar under 18 års ålder.

### **Andra läkemedel och Ibandronic Acid Teva**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Anledningen är att Ibandronic Acid Teva kan påverka hur andra läkemedel verkar. Vissa andra läkemedel kan också påverka hur Ibandronic Acid Teva verkar.

**Tala speciellt om för din läkare eller apotekspersonal** om du tar något av följande läkemedel:

- kosttillskott som innehåller kalcium, magnesium, järn eller aluminium
- acetylsalicylsyra, icke steroida anti-inflammatoriska läkemedel, så kallade NSAID, såsom ibuprofen eller naproxen, eftersom både NSAID och Ibandronic Acid Teva kan irritera din magsäck och tarm
- en typ av antibiotikainjektion som kallas "aminoglykosid" såsom gentamicin, eftersom både aminoglykosider och Ibandronic Acid Teva kan sänka mängden kalcium i blodet.

Att ta läkemedel som minskar magsyra såsom cimetidin och ranitidin kan obetydligt öka effekten av Ibandronic Acid Teva.



### **Ibandronic Acid Teva med mat och dryck**

Ta inte Ibandronic Acid Teva med mat eller någon annan dryck förutom vatten eftersom Ibandronic Acid Teva är mindre effektivt om det tas med mat eller dryck (se avsnitt 3).

Ta Ibandronic Acid Teva tidigast 6 timmar efter att du har ätit, druckit eller tagit något annat läkemedel eller kosttillskott (som innehåller t.ex. kalcium (mjölk), aluminium, magnesium och järn) förutom vatten. Efter att du tagit din tablett, vänta minst 30 minuter innan du äter, dricker eller tar något annat läkemedel eller kosttillskott (se avsnitt 3).

### **Graviditet och amning**

Du ska inte ta Ibandronic Acid Teva om du är gravid, planerar att bli gravid eller ammar. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Du kan köra och använda maskiner eftersom det förväntas att Ibandronic Acid Teva inte har någon eller har försumbar effekt på din förmåga att köra och använda maskiner. Tala med din läkare innan du kör bil, använder maskiner eller verktyg.

## **3. Hur du tar Ibandronic Acid Teva**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Ta din tablett tidigast 6 timmar efter att du har ätit, druckit eller tagit något annat läkemedel eller kosttillskott förutom vatten. Vatten med hög kalciumkoncentration ska inte användas. Om det finns misstanke om eventuella höga kalciumhalter i kranvattnet (hårt vatten), rekommenderas att buteljerat vatten med lågt mineralinnehåll används.

Din läkare kan göra regelbundna blodtester under tiden du tar Ibandronic Acid Teva. Detta för att kontrollera att du får rätt mängd av läkemedlet.

### **Att ta detta läkemedel**

Det är viktigt att du tar Ibandronic Acid Teva vid rätt tidpunkt och på rätt sätt eftersom det kan orsaka irritation, inflammation eller sårbildning i din matstrupe (esofagus).

Du kan hjälpa till att förhindra att det händer genom att göra följande:

- Ta din tablett så fort du har stigit upp för dagen och innan du tar din första måltid, dryck, andra läkemedel eller kosttillskott.
- Ta din tablett med ett helt glas vatten (ca 200 ml). Ta inte din tablett med någon annan dryck än vatten.
- Svälj tabletten hel. Du ska inte tugga, suga eller krossa tabletten. Låt inte upplösas i munnen.
- Vänta minst 30 minuter efter det att du tagit din tablett. Därefter kan du ta dagens första måltid och dryck och ta eventuella andra läkemedel eller kosttillskott.
- Håll dig upprätt (sittande eller stående) medan du tar din tablett och under den följande timmen (60 minuter). Annars kan en del av läkemedlet läcka tillbaka till din matstrupe(esofagus).

### **Hur mycket du ska ta**

Den vanliga dosen av Ibandronic Acid Teva är en tablett varje dag. Om du har medelsvåra njurproblem kan din läkare minska dosen till en tablett varannan dag. Om du har svåra njurproblem kan din läkare minska dosen till en tablett en gång i veckan.

### **Om du har tagit för stor mängd av Ibandronic Acid Teva**

Om du av misstag tagit för många tabletter, tala med en läkare eller uppsök sjukhus genast. Drink ett helt glas mjölk innan du åker till sjukhuset. Framkalla inte kräkningar själv. Ligg inte ner.

### **Om du har glömt att ta Ibandronic Acid Teva**

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Om du tar en tablett om dagen, hoppa över den missade dosen helt. Fortsätt sedan som vanligt följande dag. Om du tar en tablett varannan dag eller en gång i veckan, fråga din läkare eller apotekspersonal om råd.

### **Om du slutar ta Ibandronic Acid Teva**

Fortsätt ta Ibandronic Acid Teva så länge din läkare säger att du ska göra det. Det beror på att läkemedlet bara verkar om det tas hela behandlingstiden ut.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

### **Tala genast med en sjuksköterska eller läkare om du märker några av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva medicinsk vård omedelbart:**

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- illamående, halsbränna och svårigheter att svälja (inflammation i matstrupen).

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- svåra magsmärtor. Detta kan vara ett tecken på blödande sår i den första delen av tunntarmen (tolvfingerarmen) eller magsäcksinflammation (gastrit).

**Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- ihållande ögonsmärta och inflammation.
- ny smärta, svaghet eller obehag i lår, höft eller ljumske. Du kan ha tidiga tecken på en ovanlig fraktur på lårbenet.

**Mycket sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- smärta eller ömhet i munnen eller käken. Du kan ha tidiga tecken på allvarliga problem med käken (nekros [död benvävnad] i käkbenet).
- tala med läkare om du har öronsmärta, flytning från örat och/eller en öroninfektion. Detta kan vara tecken på en benskada i örat.
- klåda, svullnad i ansiktet, på läppar, tunga och i halsen med svårigheter att andas. Du kan ha en fått en allvarlig allergisk reaktion som kan vara livshotande.
- allvarliga hudreaktioner.

**Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- astmaattack.

### **Andra möjliga biverkningar**

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- magsmärtor, dålig matsmältning
- låga kalciumnivåer i blodet
- svaghetskänsla.

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- bröstsmärta

- klåda eller stickningar på huden (parestesi)
- influensaliknande symtom, allmän sjukdomskänsla eller smärta
- muntorrhet, konstig smak i munnen eller svårigheter att svälja
- blodbrist (anemi)
- höga halter av urinämne eller höga halter av bisköldkörtelhormon i blodet.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Ibandronic Acid Teva ska förvaras.**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter ”Utg. dat.” och på blisterkartan efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är ibandronatsyra. Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat).

Övriga innehållsämnen är:

- **tablettkärna:** mikrokristallin cellulosa, povidon K-30, krospovidon (typ A), vattenfri kolloidal kiseldioxid, stearinsyra
- **tablethölje:** titandioxid (E171), hypromellos, makrogol 400, polysorbat 80.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Ibandronic Acid Teva filmdragerade tabletter är vita, bikonvexa, kapselformade, graverade med ”50” på ena sidan och släta på den andra.

Ibandronic Acid Teva är förpackade i blister (PVC/Aclar/PVC-Aluminium) i kartonger med 28 eller 84 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

#### **Innehavare av godkännande för försäljning:**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederländerna

#### **Tillverkare:**

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13,  
4042 Debrecen  
Ungern

Teva UK Ltd  
Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne,  
East Sussex, BN22 9AG  
Storbritannien

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

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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**

**Polska**

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

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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **Ibandronic Acid Teva 150 mg filmdragerade tabletter** ibandronatsyra

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Ibandronic Acid Teva är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Ibandronic Acid Teva
3. Hur du tar Ibandronic Acid Teva
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ibandronic Acid Teva ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Ibandronic Acid Teva är och vad det används för**

Ibandronic Acid Teva tillhör en klass av preparat som kallas bisfosfonater. Det innehåller den aktiva substansen ibandronatsyra. Ibandronic Acid Teva kan upphäva nedbrytningen av benvävnad genom att stoppa ytterligare förlust av benvävnad och öka benmassan hos de flesta kvinnor som tar det, även om de inte ser eller känner någon skillnad. Ibandronic Acid Teva kan hjälpa till att minska risken för benbrott (frakturer). Denna minskning av frakturer har visats för kotfrakturer men inte för höftfrakturer.

**Ibandronic Acid Teva har förskrivits till dig för att behandla postmenopausal osteoporos (benskörhet) eftersom du har en ökad risk för frakturer.** Osteoporos innebär en förtunning och försvagning av skelettet, vilket är vanligt hos kvinnor efter klimakteriet. Efter klimakteriet slutar en kvinnas äggstockar att producera det kvinnliga könshormonet östrogen, som medverkar till att hålla skelettet friskt.

Ju tidigare en kvinna når klimakteriet, desto större är risken för henne att få frakturer vid osteoporos.

Andra faktorer som kan ge en ökad risk för frakturer inkluderar följande:

- ej tillräckligt med kalcium och D-vitamin i kosten
- rökning eller intag av för mycket alkohol
- ej tillräckligt med promenader eller annan motion där skelettet belastas
- förekomst av osteoporos i släkten

**Ett hälsosamt levnadssätt** kommer även att hjälpa dig uppnå det bästa resultatet av behandlingen.

Detta inkluderar:

- att hålla en balanserad diet rik på kalcium och D-vitamin
- att ta promenader eller att utföra annan motion där skelettet belastas
- att inte röka och att inte dricka för mycket alkohol.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Ibandronic Acid Teva**

**Ta inte Ibandronic Acid Teva**

- Om du är allergisk mot ibandronatsyra eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du har vissa problem med matstrupen såsom förträngningar eller sväljsvårigheter.
- Om du inte kan stå eller sitta upprätt i åtminstone en timme (60 minuter) i taget.
- **Om du har, eller tidigare har haft en låg kalciumhalt i blodet.** Rådgör med din läkare.

### **Varningar och försiktighet**

En biverkning som kallas osteonekros i käken (ONJ) (förstörelse av benvävnaden i käken) har rapporterats i mycket sällsynta fall efter marknadsgodkännandet hos patienter som får Ibandronic Acid Teva för osteoporos. ONJ kan också inträffa efter avslutad behandling.

Det är viktigt att försöka förebygga att ONJ utvecklas då det är ett smärtsamt tillstånd som kan vara svårt att behandla. För att minska risken för att osteonekros utvecklas i käken så finns det vissa försiktighetsåtgärder som du bör vidta.

Innan du får behandling, tala om för läkare/sjuksköterska (sjukvårdspersonal) om:

- du har några problem med din mun eller tänder såsom dålig tandhälsa, tandköttproblem eller en planerad tandutdragning
- du inte får regelbunden tandvård eller inte har genomgått en tandundersökning på länge
- du är rökare (eftersom det kan öka risken för tandproblem)
- du tidigare har behandlats med en bisfosfonat (används för att behandla eller förebygga bensjukdomar)
- du tar läkemedel som kallas kortikosteroider (såsom prednisolon eller dexametason)
- du har cancer.

Din läkare kan be dig genomgå en tandundersökning innan behandlingen med Ibandronic Acid Teva börjas.

Medan du behandlas ska du upprätthålla en god munhygien (inklusive ordinarie tandborstning) och gå på regelbundna tandkontroller. Om du har tand protes bör du se till att dessa passar ordentligt. Om du får tandbehandling eller ska genomgå tandkirurgi (t.ex. dra ut en tand), informera din läkare om din tandbehandling och tala om för din tandläkare att du behandlas med Ibandronic Acid Teva.

Kontakta din läkare och tandläkare omedelbart om du upplever några problem med din mun eller tänder såsom lösa tänder, smärta eller svullnad eller sår som inte läker eller vätskar eftersom detta kan vara tecken på osteonekros i käken.

En del personer bör vara särskilt försiktiga när de tar Ibandronic Acid Teva. Tala med din läkare innan du tar Ibandronic Acid Teva.:

- Om du har några rubbningar i ämnesomsättningen av mineraler (som t.ex. brist på D-vitamin).
- Om dina njurar inte fungerar normalt.
- Om du har svårt att svälja eller har matsmältningsproblem.

Irritation, inflammation eller sårbildning i matstrupen kan inträffa, ofta med symtom som svår smärta i bröstet, svår smärta efter att du svält mat och/eller vätska, svårt illamående eller kräkningar, särskilt om du inte dricker ett helt glas vatten och/eller om du ligger ner inom en timme efter att du tagit Ibandronic Acid Teva. Om du får dessa symtom ska du sluta ta Ibandronic Acid Teva och omedelbart kontakta läkare (se avsnitt 3).

### **Barn och ungdomar**

Ge inte Ibandronic Acid Teva till barn eller ungdomar under 18 år.

### **Andra läkemedel och Ibandronic Acid Teva**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Speciellt:

- **Kosttillskott som innehåller kalcium, magnesium, järn eller aluminium** eftersom de möjligen kan påverka effekten av Ibandronic Acid Teva.
- Läkemedel som innehåller acetylsalicylsyra och andra NSAID-preparat (inklusive ibuprofen, diklofenak och naproxen) kan irritera magsäcken och tarmen. Ibandronic Acid Teva kan också göra det, så var särskilt försiktig om du tar smärtlindrande eller antiinflammatoriska preparat samtidigt som du tar Ibandronic Acid Teva.

Efter att du har svält din månadstablett Ibandronic Acid Teva, **vänta i 1 timme innan du tar någon annan medicin**, inklusive tabletter mot magbesvär, kalciumtillskott eller vitaminer.

#### **Ibandronic Acid Teva med mat och dryck**

**Ta inte Ibandronic Acid Teva samtidigt med mat.** Ibandronic Acid Teva är mindre effektivt vid samtidigt intag av mat.

**Du kan dricka vatten men inga andra drycker.**

Efter att du tagit Ibandronic Acid Teva, vänta 1 timme innan du intar dagens första mat eller dricker något ytterligare (se avsnitt 3 "Hur du tar Ibandronic Acid Teva").

#### **Graviditet och amning**

Ibandronic Acid Teva är enbart till för kvinnor efter klimakteriet och får inte tas av kvinnor som fortfarande kan få barn.

Ta inte Ibandronic Acid Teva om du är gravid eller ammar. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

#### **Körförmåga och användning av maskiner**

Du kan köra och använda maskiner eftersom det förväntas att Ibandronic Acid Teva inte har någon eller har försumbar effekt på din förmåga att köra och använda maskiner.

### **3. Hur du tar Ibandronic Acid Teva**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

**Vanlig dos av Ibandronic Acid Teva är en tablett en gång i månaden.**

#### **Intag av din månadstablett**

Det är viktigt att du noggrant följer dessa instruktioner. De är gjorda för att underlätta så att Ibandronic Acid Teva-tabletten snabbt når magen, så att risken för irritation i matstrupen minskar.

- **Ta en tablett Ibandronic Acid Teva 150 mg en gång i månaden.**
- **Välj en dag i månaden som är lätt att komma ihåg.** Du kan antingen välja samma datum (såsom den 1:a varje månad) eller samma dag (såsom den första söndagen varje månad) då du ska ta din Ibandronic Acid Teva-tablett. Välj det datum som bäst passar dina rutiner.
- Ta din Ibandronic Acid Teva-tablett **minst 6 timmar efter det att du senast tog något att äta eller dricka** förutom vatten.
- Ta din Ibandronic Acid Teva-tablett
  - **efter att du stigit upp för dagen** och
  - **innan du tar något att äta eller dricka** (på fastande mage)
- **Svälj tabletten med ett helt glas vatten** (minst 180 ml).



**Ta inte** tablett med vatten med hög kalciumkoncentration, fruktjuice eller någon annan dryck. Om det finns misstanke om eventuella höga kalciumhalter i kranvattnet (hårt vatten), rekommenderas att buteljerat vatten med lågt mineralinnehåll används.

- **Svälj tablett hel** — tugga eller krossa den inte och låt den inte smälta i munnen.
- **Inom den följande timmen (60 minuter)** efter att du tagit tablett
  - **ligg inte ner**; om du inte förblir i upprätt läge (står eller sitter upp) kan en del av medicinen läcka tillbaka till matstrupen.



- **ät ingenting**



- **drick ingenting** (förutom vatten vid behov)
- **ta inga andra läkemedel**
- Efter att du har väntat en timme kan du inta dagens första mat och dryck. När du väl har ätit går det bra att ligga ner om du önskar, samt att ta andra läkemedel som du eventuellt behöver.

#### **Fortsätt ta Ibandronic Acid Teva**

Det är viktigt att du fortsätter ta Ibandronic Acid Teva varje månad, så länge som din läkare har föreskrivit. Efter 5 års användning av Ibandronic Acid Teva, rådgör med din läkare om du ska fortsätta ta Ibandronic Acid Teva.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Ibandronic Acid Teva**

Om du av misstag har tagit mer än en tablett, **drick ett helt glas mjölk och tala med läkare omedelbart.**

**Framkalla inte kräkning och ligg inte ner** — det kan leda till att Ibandronic Acid Teva irriterar matstrupen.

#### **Om du har glömt att ta Ibandronic Acid Teva**

- Om du har glömt att ta din tablett på morgonen den dag du har valt, **ta inte en tablett senare under dagen.**  
Titta istället i din almanacka och ta reda på när din nästa schemalagda dos ska tas.
- **Om du har glömt att ta din tablett på den dag du har valt och det endast är 1 till 7 dagar kvar till nästa schemalagda dos...**

**Ta aldrig två tabletter Ibandronic Acid Teva inom samma vecka.** Vänta tills det är dags för nästa schemalagda dos och ta den i vanlig ordning; fortsätt sedan ta en tablett en gång i månaden på de schemalagda dagarna du har markerat i din almanacka.

- **Om du har glömt att ta din tablett på den dag du har valt och det är mer än 7 dagar kvar till nästa schemalagda dos...**  
Ta en tablett på morgonen dagen efter att du kommer ihåg den missade dosen; fortsätt sedan att ta en tablett en gång i månaden på de schemalagda dagarna som du har markerat i din almanacka.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

**Tala genast med en sjuksköterska eller läkare om du märker någon av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva medicinsk vård omedelbart:**

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- svår smärta i bröstet, svår smärta efter att ha svält mat eller dryck, kraftigt illamående eller kräkningar, svårigheter att svälja. Du kan ha en allvarlig inflammation i matstrupen, eventuellt med sår eller förträngning i matstrupen.

**Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- klåda, svullnad i ansiktet, på läppar, tungan och i halsen, med svårigheter att andas
- ihållande ögonsmärta och inflammation
- ny smärta, svaghet eller obehag i lår, höft eller ljumske. Du kan ha tidiga tecken på en ovanlig fraktur på lårbenet

**Mycket sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer):

- smärta eller ömhet i munnen eller käken. Du kan ha tidiga tecken på allvarliga problem med käken (nekros [död benvävnad] i käkbenet)
- tala med läkare om du har öronsmärta, flytning från örat och/eller en öroninfektion. Detta kan vara tecken på en benskada i örat.
- allvarlig allergisk reaktion som kan vara livshotande
- allvarliga hudreaktioner

#### Andra möjliga biverkningar

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- huvudvärk
- halsbränna, svårigheter att svälja, magsmärta (kan orsakas av en inflammation i magen), matsmältningsbesvär, illamående, diarré (lös mage)
- muskelkramper, stelhet i leder, armar och ben
- influensaliknande symtom, inkluderande feber, skakningar och frossa, obehagskänsla, skelettsmärta och värkande muskler och leder. Tala med en sjuksköterska eller läkare om några biverkningar blir besvärande eller varar i mer än ett par dagar
- hudutslag

**Mindre vanliga** ((kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- yrsel
- flatulens (väderspänningar, uppkördhet)
- ryggsmärta
- känna trötthet och utmattning
- astmaattacker

**Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- inflammation i tolvfingertarmen (första delen av tarmen) som ger magsmärtor
- nässelfeber

#### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella](#)

rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Ibandronic Acid Teva ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter ”Utg. dat.” och på blisterkartan efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ibandronatsyra. Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg ibandronatsyra (som natriummonohydrat).
- Övriga innehållsämnen är:  
**tablettkärna:** mikrokristallin cellulosa, povidon K-30, krospovidon (typ A), vattenfri kolloidal kiseldioxid, stearinsyra  
**tablethölje:** titandioxid (E171), hypromellos, makrogol 400, polysorbat 80.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ibandronic Acid Teva filmdragerade tabletter är vita, bikonvexa, kapselformade, graverade med ”I150” på ena sidan och släta på den andra.

Ibandronic Acid Teva är förpackade i blister (PVC/Aclar/PVC-Aluminium) i kartonger med 1 eller 3 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

#### Innehavare av godkännande för försäljning:

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederländerna

#### Tillverkare:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
4042 Debrecen  
Ungern

Teva UK Ltd  
Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne,  
East Sussex, BN22 9AG  
Storbritannien

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederländerna

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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**

**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 A.E., 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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu/>.