

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ibandronic Acid Teva 50 mg tablett, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg ibandronsyre (som natrium monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Hvit, bikonveks, kapselformet filmdrasjert tablett, merket med "50" på en side og glatt på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Ibandronic Acid Teva er indisert til voksne for forebygging av skjelettforandringer (patologiske frakturer, benkomplikasjoner som krever radioterapi eller kirurgi) hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Ibandronic Acid Teva bør initieres av leger med erfaring i kreftbehandling.

Til oral bruk.

Dosering

Anbefalt dosering er én 50 mg filmdrasjert tablett daglig.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med mild nedsatt nyrefunksjon ($CL_{Cr} \geq 50$ og < 80 ml/min).

For pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon ($CL_{Cr} \geq 30$ og < 50 ml/min) anbefales dosejustering til én 50 mg filmdrasjert tablett annenhver dag (se pkt. 5.2).

For pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) er anbefalt dose én 50 mg filmdrasjert tablett én gang i uken. Se doseringsanvisning over.

Eldre populasjon (> 65 år)

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Ibandronic Acid Teva til barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data (se pkt. 5.1 og pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Ibandronic Acid Teva tabletter skal tas fastende fra kvelden før (minst 6 timer) og før dagens første inntak av mat eller drikke. Likeledes skal andre legemidler og tilskudd (inkludert kalsium) unngås før inntak av Ibandronic Acid Teva tabletter. Fastetiden skal fortsette i minst 30 minutter etter at tablettene er tatt. Vann kan til enhver tid drikkes under Ibandronic Acid Teva behandling (se pkt 4.5). Vann med høy konsentrasjon av kalsium bør ikke brukes. Hvis det er en bekymring for mulig høyt kalsiumnivå i kranvannet (hardt vann), anbefales det å bruke flaskevann med lavt innhold av mineraler.

- Tablettene skal svelges hele sammen med et fullt glass rent vann (180 til 240 ml), mens pasienten sitter eller står oppreist.
- Pasienten bør ikke legge seg ned før tidligst 60 minutter etter inntak av Ibandronic Acid Teva.
- Pasienten skal ikke tygge, suge eller knuse tablettene, på grunn av fare for sårdannelser i munnhule og svelg.
- Vann skal tas sammen med Ibandronic Acid Teva.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor ibandronsyre eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.
- Hypokalsemi
- Abnormaliteter i øsofagus som medfører forsinket tømming fra øsofagus, slik som striktur eller akalasi
- Manglende evne til å stå eller sitte oppreist i minst 60 minutter

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter med forstyrrelser i ben- og mineralmetabolismen

Hypokalsemi og andre forstyrrelser i ben- og mineralmetabolismen, må være behandlet før behandlingsstart med Ibandronic Acid Teva. Tilstrekkelig inntak av kalsium og vitamin D er viktig for alle pasienter. Pasienter som ikke får tilstrekkelig kalsium og/eller vitamin D via kosten, bør få tilskudd.

Gastrointestinal irritasjon

Oralt administrerte bisfosfonater kan forårsake lokal irritasjon av slimhinnene i øvre gastrointestinaltraktus. På grunn av mulighet for irritasjon og forverring av den underliggende sykdommen, skal forsiktighet utvises når Ibandronic Acid Teva gis til pasienter med aktive problemer i øvre gastrointestinaltraktus (f.eks. Barretts øsofagus, dysfagi eller andre sykdommer i øsofagus, gastritt, duodenitt eller magesår). Hos pasienter som får behandling med orale bifosfonater, har det blitt rapportert bivirkninger som øsofagitt, sår og erosjoner i øsofagus, av og til alvorlige og som krever sykehusinnleggelse, og i sjeldne tilfeller med blødning eller etterfulgt av øsofagusstriktur eller perforasjon. Risikoen for alvorlige bivirkninger i øsofagus ser ut til å være større hos pasienter som ikke overholder doseringsinstruksjonene og/eller som fortsetter å ta orale bisfosfonater etter at de har fått symptomer som gir mistanke om øsofagusirritasjon. Pasientene skal utvise særlig forsiktighet og være i stand til å overholde doseringsinstruksjonene (se pkt. 4.2).

Leger skal være oppmerksomme på tegn og symptomer på en mulig øsofagusreaksjon, og pasientene skal få beskjed om å seponere Ibandronic Acid Teva og oppsøke legehjelp dersom de utvikler dysfagi, odynofagi, retrosternal smerte eller nyoppstått eller forverret halsbrann.

Økt risiko ble ikke observert i kontrollerte, kliniske studier, men det er rapportert mage- og duodenalsår ved bruk av orale bisfosfonater etter markedsføring, i noen tilfeller alvorlige og med komplikasjoner.

Acetylsalicylsyre og NSAIDs

Da acetylsalicylsyre, ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) og bisfosfonater er assosiert med gastrointestinal irritasjon, må det utvises forsiktighet når de brukes sammen.

Osteonekrose i kjeven

Etter markedsføring har osteonekrose i kjeven (ONJ) blitt rapportert svært sjelden hos pasienter som får Ibandronic Acid Teva i forbindelse med kreftbehandling (se pkt. 4.8).

Oppstart av behandlingen eller en ny kur med behandling skal utsettes hos pasienter med åpne bløtvevlesjoner i munnen som ikke er leget.

Hos pasienter med tilstedeværelse av risikofaktorer anbefales en tannundersøkelse med forebyggende tannbehandling og en individuell nytte-risikovurdering før oppstart av behandlingen med Ibandronic Acid Teva.

Følgende risikofaktorer skal vurderes når man skal evaluere en pasients risiko for å utvikle ONJ:

- Potensen av legemidlet som hemmer benresorpsjon (høyere risiko for svært potente forbindelser), administrasjonsvei (høyere risiko for parenteral administrering) og kumulativ dose av benresorpsjonsterapi
- Kreft, komorbiditet (f.eks anemi, koagulopati, infeksjon), røyking
- Samtidig behandling med andre legemidler: kortikosteroider, kjemoterapi, angiogenesehemmere, strålebehandling av hode og nakke
- Dårlig munnhygiene, periodontal sykdom, dårlig tilpassete tannproteser, tidligere tannsykdom, invasiv tannbehandling f.eks tannekstraksjoner

Alle pasienter skal oppfordres til å opprettholde god munnhygiene, gjennomgå rutinemessige undersøkelser av tennene og umiddelbart rapportere eventuelle symptomer som tannvandrings og økt mobilitet, smerte eller hevelse eller sår som ikke leges eller pussdannelse under behandling med Ibandronic Acid Teva. Under behandling bør invasiv tannbehandling kun utføres etter nøye vurdering og unngås i tilknytning til Ibandronic Acid Teva administrasjon.

Behandlingsplanen for de pasienter som utvikler ONJ bør settes opp i nært samarbeid mellom behandlende lege og en tannlege eller kjevekirurg med kompetanse innen ONJ. Midlertidig avbrudd av Ibandronic Acid Teva behandlingen bør vurderes inntil tilstanden opphører og medvirkende risikofaktorer er redusert der det er mulig.

Osteonekrose i ytre øregang

Osteonekrose i ytre øregang har blitt rapportert ved bruk av bisfosfonater, hovedsakelig i forbindelse med langtidsbruk. Mulige risikofaktorer for osteonekrose i ytre øregang inkluderer bruk av steroider og kjemoterapi og/eller lokale risikofaktorer som infeksjon eller traume. Muligheten for osteonekrose i ytre øregang bør vurderes hos pasienter som bruker bisfosfonater og som opplever øresymptomer, inkludert kronisk øreinfeksjon.

Atypiske frakturer i lårbeinet

Atypiske subtrochantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbeinet er sett ved behandling med bisfosfonater, primært hos pasienter som får langtidsbehandling for osteoporose. Disse tverrgående eller korte, skrå frakturere kan oppstå hvor som helst langs lårbeinet fra rett under trochanter minor til rett over den suprakondylære flaten. Disse frakturere inntraff etter lite eller intet forutgående traume, og noen pasienter hadde smerter i lår eller lyske som ofte var knyttet til antatte symptomer på tretthetsbrudd, i uker eller måneder før de ble diagnostisert med et komplett lårbeinsbrudd. Frakturere er ofte bilaterale; derfor bør lårbein på motsatt side undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter som har hatt brudd i lårbeinsskaffet. Det er blitt rapportert at disse frakturere heles dårlig.

Seponering av bisfosfonatbehandling hos pasienter med mistanke om atypiske frakturer i lårbeinet er tilrådelig i påvente av vurdering av pasienten, basert på en individuell nytte-/risikovurdering.

Ved behandling med bisfosfonater bør pasientene oppfordres til å si ifra hvis de opplever smerter i lår, hofte eller lyske, og enhver pasient med slike symptomer bør undersøkes med tanke på et ufullstendig lårbeinsbrudd.

Nyrefunksjon

Kliniske studier har ikke vist redusert nyrefunksjon ved langtidsbehandling med ibandronsyre. I henhold til individuell klinisk vurdering av pasienten, anbefales det likevel å kontrollere nyrefunksjon og serumverdier av kalsium, fosfat og magnesium hos pasienter som behandles med Ibandronic Acid Teva.

Pasienter med kjent hypersensitivitet overfor andre bisfosfonater

Forsiktighet skal utvises for pasienter med kjent hypersensitivitet overfor andre bisfosfonater.

Hjelpestoff(er)

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på voksne.

Interaksjoner mellom legemiddel og mat

Produkter som inneholder kalsium eller andre multivalente kationer (som aluminium, magnesium, jern), inkludert melk og mat, kan påvirke absorpsjonen av Ibandronic Acid Teva tablett. Slike produkter, inkludert mat, må derfor tas minst 30 minutter etter oralt inntak av Ibandronic Acid Teva.

Biotilgjengelighet var redusert med ca. 75 % da ibandronsyre tablett ble administrert 2 timer etter et standardmåltid. Det er derfor anbefalt at pasientene skal faste over natten (minst 6 timer) før inntak av Ibandronic Acid Teva, og fortsette fasten i minst 30 minutter etter at dosen er tatt (se pkt. 4.2).

Interaksjoner med andre legemidler

Metabolske interaksjoner anses ikke sannsynlig, da ibandronsyre ikke hemmer de viktigste humane P450-isoensymene i leveren og heller ikke er vist å indusere det hepatisk cytokrom P450-systemet hos rotter (se pkt. 5.2). Ibandronsyre elimineres kun via renal utskillelse og gjennomgår ingen biotransformasjon.

H₂-blokkere eller protonpumpehemmere

Hos friske frivillige menn og postmenopausale kvinner, ga intravenøs ranitidin en økning av biotilgjengeligheten for ibandronsyre på ca 20 % (noe som er innenfor normalverdi av biotilgjengeligheten for ibandronsyre), trolig som et resultat av redusert surhetsgrad i magesekken. Det anses likevel ikke nødvendig med dosejustering når Ibandronic Acid Teva administreres med H₂-antagonister eller legemidler som øker pH i mavesekken.

Acetylsalicylsyre og NSAIDs

Siden acetylsalicylsyre, ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) og bisfosfonater er forbundet med gastrointestinal irritasjon, må det utvises forsiktighet når de brukes sammen (se pkt. 4.4).

Aminoglykosider

Forsiktighet bør utvises når bisfosfonater administreres med aminoglykosider, da begge substansene kan senke serumkalsiumnivå i forlengede perioder. Man bør også være oppmerksom på mulig samtidig hypomagnesemi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data angående bruk av ibandronsyre hos gravide kvinner. Dyrestudier på rotter har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Den potensielle risiko hos mennesker er ukjent. Ibandronic Acid Teva skal derfor ikke brukes under graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om ibandronsyre utskilles i morsmelk. Studier med diegivende rotter har vist lave verdier av ibandronsyre i melken etter intravenøs administrasjon. Ibandronic Acid Teva bør ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Det finnes ikke effektdata for ibandronsyre hos mennesker. I reproduksjonsstudier hos rotter behandlet oralt, reduserte ibandronsyre fertilitet. I studier hos rotter behandlet intravenøst, reduserte ibandronsyre fertiliteten ved høye daglige doser (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Basert på den farmakodynamiske og farmakokinetiske profilen og rapporterte bivirkninger, er det forventet at Ibandronic Acid Teva har ingen eller ubetydelig påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De alvorligste bivirkningene som er rapportert, er anafylaktisk reaksjon/sjokk, atypiske frakturer i lårbeinet, osteonekrose i kjeven, gastrointestinal irritasjon og øyebetennelse (se avsnittet «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» og pkt. 4.4). Behandling var hyppigst assosiert med en reduksjon av kalsium i blodet til under normalt nivå (hypokalsemi), etterfulgt av dyspepsi.

Bivirkningstabell

Tabell 1 viser bivirkninger fra 2 pivotale fase III studier (Forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser: 286 pasienter behandlet med ibandronic acid 50 mg gitt oralt), og fra erfaring etter markedsføring.

Bivirkningene er oppgitt i henhold til MedDRA organklassesystem og frekvenskategori.

Frekvenskategorier er definert ved bruk av følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppe, er bivirkningene oppgitt etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 1. Bivirkninger ved oral bruk av Ibandronic Acid Teva

System organklasse	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Anemi			
Forstyrrelser i immunsystemet					Hypersensitivitet [†] , bronkospasme [†] , angioødem [†] , anafylaktisk reaksjon/sjokk ^{†*}	Astma eksaserbasjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hypokalsemi*				
Nevrologiske sykdommer			Parestesi, dysgeusia (nedsatt smaksans)			

System organklasse	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Øyesykdommer				Okular betennelse†*		
Gastrointestinale sykdommer		Øsofagitt, abdominal smerte, dyspepsi, kvalme	Hemoragi, duodenalsår, gastritt, dysfagi, tørr munn			
Hud- og undehudsykdommer			Kløe		Stevens-Johnson syndrom†, erythema multiforme†, bulløs dermatitt†	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbeinet†	Osteonekrose i kjeven†*, osteonekrose i ytre øregang (en klasseeffekt for bisfosfonater)†	
Sykdommer i nyre og urinveier			Azotemi (uremi)			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Asteni	Brystsmerter, influensaliknende sykdom, utilpasshet, smerte			
Undersøkelser			Forhøyet verdi av parathyroidhormon i blodet			

*Se mer informasjon under

†Identifisert ved erfaring etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hypokalsemi

Redusert nyreekskresjon av kalsium kan etterfølges av et nedsatt nivå av serumfosfat. Dette krever ingen terapeutiske forholdsregler. Serumkalsiumnivået kan synke til hypokalsemiverdier.

Osteonekrose i kjeven

Tilfeller av osteonekrose i kjeven er rapportert, hovedsakelig hos kreftpasienter behandlet med legemidler som hemmer benresorpsjon, slik som ibandronsyre (se pkt. 4.4). For ibandronsyre er tilfeller av ONJ blitt rapportert etter markedsføring.

Okular betennelse

Tilfeller av okular betennelse som betennelse i regnbuehinnen, episkleritt og skleritt er rapportert med ibandronsyre. I noen tilfeller, ble ikke disse bivirkningene borte før behandlingen med ibandronsyre ble avsluttet.

Anafylaktisk reaksjon/sjokk

Tilfeller av anafylaktisk reaksjon/sjokk, inkludert fatale hendelser, er rapportert hos pasienter behandlet med intravenøs ibandronsyre.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk informasjon om behandling av overdosering med Ibandronic Acid Teva. Oral overdosering kan imidlertid føre til bivirkninger i øvre gastrointestinaltraktus, som urolig mage, halsbrann, øsofagitt, gastritt eller ulcer. Melk eller antacida bør gis for å binde Ibandronic Acid Teva. På grunn av risiko for øsofagal irritasjon, bør ikke brekninger fremkalles og pasienten bør forbli stående oppreist.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til behandling av bensykdommer, bisfosfonater, ATC-kode: M05BA06

Ibandronsyre tilhører gruppen bisfosfonater med spesifikk effekt på ben. Grunnen til selektiv effekt på benvev er bisfosfonatenes høye affinitet til benminerale. Bisfosfonater virker ved å hemme aktiviteten av osteoklastene, men den fullstendige virkningsmekanismen er ennå ikke kjent.

Det er vist *in vivo* at ibandronsyre hindrer eksperimentelt induisert nedbrytning av benvev, igangsatt ved opphør av gonadefunksjonen, av retinoider, tumorer eller tumorekstrakt. Hemming av endogen benresorpsjon er også påvist ved kinetiske studier med ⁴⁵Ca og gjennom frisetting av radioaktivt merket tetracyklin som først er blitt inkorporert i skjelettet.

Ved doser som er mye høyere enn de farmakologisk effektive dosene, hadde ibandronsyre ingen effekt på benmineralisering.

Benresorpsjon som skyldes malign sykdom karakteriseres ved usedvanlig høy benresorpsjon som ikke er i likevekt med tilstrekkelig bendannelse. Ibandronsyre hemmer selektivt osteoklastaktiviteten, reduserer benresorpsjonen og reduserer dermed skjelettkomplikasjoner i forbindelse med malign sykdom.

Kliniske studier hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser har vist at det er en doseavhengig hemmende effekt på osteolysen, uttrykt ved markører for benresorpsjon, og en doseavhengig effekt på skjeletthendelser.

Forebygging av skjelettforandringer hos pasienter med brystkreft og skjelettmetastaser med ibandronsyre 50 mg tablett ble undersøkt i to randomiserte placebo-kontrollerte fase III studier som varte i 96 uker. Kvinnelige pasienter med brystkreft og radiologisk bekreftede skjelettmetastaser ble randomisert til å få placebo (277 pasienter) eller 50 mg ibandronsyre (287 pasienter). Resultatene fra disse studiene er oppsummert under.

Primære endepunkter for effekt

Det primære endepunkt i disse studiene var grad av "skeletal morbidity period rate (SMPR)". Dette var et sammensatt endepunkt hvor følgende skjelett-relaterte hendelser ("skeletal related events (SREs)") inngår som under-komponenter:

- radioterapi på benvev for behandling av frakturer/ truende frakturer
- benkirurgi for behandling av frakturer
- vertebrale frakturer
- ikke-vertebrale frakturer

Analysen av SMPR var tidsjustert og tok i betraktning at en eller flere hendelser som oppstod i en enkelt 12 ukers periode muligens kunne være relaterte. Flere hendelser ble derfor kun telt en gang for analysen i enhver gitt 12 ukers periode. Oppsamlede data fra disse studiene viser en signifikant bedre effekt av ibandronsyre 50 mg oralt i forhold til placebo, ved reduksjon i SREs målt ved SMPR ($p = 0,041$). Det var også 38 % redusert risiko for utvikling av en SRE for pasienter behandlet med ibandronsyre sammenlignet med placebo (relativ risiko 0,62, $p=0,003$). Effekteresultatene er oppsummert i tabell 2.

Tabell 2. Effekteresultater (pasienter med brystkreft med skjelettmetastaser)

	Alle skjelettrelaterte hendelser (SREs)		
	Placebo n=277	Ibandronsyre 50 mg n=287	p-verdi
SMPR (per pasientår)	1,15	0,99	p=0,041
SRE relativ risiko	-	0,62	p=0,003

Sekundære endepunkter for effekt

En statistisk signifikant bedring av bensmerter-score ble vist for ibandronsyre 50 mg i forhold til placebo. Reduksjonen av smerte lå konstant lavere enn utgangsverdien gjennom hele studien, og ble fulgt av en signifikant redusert bruk av analgetika sammenlignet med placebo. For pasienter behandlet med ibandronsyre var svekkelse av livskvalitet og WHO standard for yteevne signifikant lavere sammenlignet med placebo. Konsentrasjon av markør for benresorpsjon, CTx (C-terminal telopeptid frigitt fra type I kollagen) i urin, var signifikant redusert hos ibandronsyre -gruppen i forhold til placebo-gruppen. Reduksjon av CTx nivåene i urin korrelerte signifikant med primært endepunkt for effekt, SMPR (Kendall-tau-b ($p < 0,001$)). En oppsummering av de sekundære effekteresultatene er presentert i tabell 3.

Tabell 3. Sekundære effekteresultater (pasienter med brystkreft med skjelettmetastaser)

	Placebo n=277	Ibandronsyre 50 mg n=287	p-verdi
Bensmerter *	0,20	-0,10	p=0,001
Bruk av analgetika *	0,85	0,60	p=0,019
Livskvalitet *	-26,8	-8,3	p=0,032
WHO standard for yteevne *	0,54	0,33	p=0,008
CTx i urin **	10,95	-77,32	p=0,001

* Gjennomsnittlig endring fra utgangspunkt til siste vurdering.

** Median endring fra utgangspunkt til siste vurdering.

Pediatrik populasjon (se pkt 4.2 og pkt. 5.2)

Sikkerhet og effekt av Ibandronic Acid Teva til barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjon av ibandronsyre skjer hurtig i øvre gastrointestinale traktus etter oral administrasjon. Maksimal plasmakonsentrasjon ble nådd innen 0,5 til 2 timer (median 1 time) på fastende mage, og absolutt biotilgjengelighet var ca. 0,6 %. Absorbert mengde reduseres ved samtidig inntak av mat eller drikkevarer (annet enn vann). Biotilgjengelighet reduseres med ca. 90 % når ibandronsyre tas sammen med en standardfrokost, sammenlignet med biotilgjengelighet som vises når det tas fastende. Ved inntak 30 minutter før måltid, er reduksjonen av biotilgjengelighet ca 30 %. Det er ingen relevant reduksjon av biotilgjengelighet når ibandronsyre tas 60 minutter før måltid.

Biotilgjengelighet ble redusert med ca. 75 % når ibandronsyre tablettene ble administrert 2 timer etter et standardmåltid. Det er derfor anbefalt at tablettene bør tas på fastende mage (minst 6 timer etter siste måltid kvelden før) og fastetiden skal fortsette i minst 30 minutter etter at tablettene er tatt (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Etter initial systemisk eksponering bindes ibandronsyre raskt til benvev, eller utskilles via urin. Tilsynelatende terminalt distribusjonsvolum hos mennesker er minst 90 l og mengden av dosen som når benmassen er beregnet å være 40-50 % av dosen som når systemisk sirkulasjon. Proteinbinding i humanplasma er ca. 87 % ved terapeutiske konsentrasjoner, og interaksjoner med andre legemidler ved fortregning er derfor lite sannsynlig.

Biotransformasjon

Det er ingen ting som tyder på at ibandronsyre metaboliseres i dyr eller mennesker.

Eliminasjon

Absorbert mengde av ibandronsyre fjernes fra sirkulasjonen via benabsorpsjon (beregnet til å være 40-50 %) og resten utskilles uendret via nyrene. Uabsorbert fraksjon av ibandronsyre utskilles uendret via avføringen.

Variasjonen i observerte halveringstider er stor og avhenger av dosering og målemetodens sensitivitet, men terminal halveringstid ligger vanligvis i området 10-60 timer. Tidlige plasmanivåer faller likevel raskt og når 10 % av toppverdiene innen 3 og 8 timer etter henholdsvis intravenøs eller oral administrasjon.

Total clearance for ibandronsyre er lav med gjennomsnittsverdier i området 84-160 ml/min. Den renale clearance (ca 60 ml/min hos friske postmenopausale kvinner) står for 50-60 % av total clearance, og er relatert til kreatinin clearance. Forskjellen mellom total og renal clearance, angir binding til benvev.

Utskillelsen via nyrene synes ikke å omfatte kjente transportsystemer for syrer og baser som er involvert i utskillelse av andre aktive substanser. I tillegg, hemmer ikke ibandronsyre de viktigste humane P450-isoensymene i leveren og induserer ikke det hepatiske cytokrom P450-systemet hos rotter.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Kjønn

Biotilgjengelighet og farmakokinetikk for ibandronsyre er lik for menn og kvinner.

Rase

Det er ikke vist klinisk relevante forskjeller mellom asiater og kaukasiere i farmakokinetikken for ibandronsyre. Det finnes få data for pasienter med afrikansk opprinnelse.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Eksponering for ibandronsyre hos pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon, er relatert til kreatininclearance (CL_{cr}). Pasienter med alvorlig nyresvikt (CL_{cr} ≤ 30 ml/min) som daglig fikk 10 mg ibandronsyre oralt i 21 dager, hadde 2-3 ganger høyere plasmakonsentrasjoner i forhold til pasienter med normal nyrefunksjon (CL_{cr} ≥ 80 ml/min). Total clearance for ibandronsyre var redusert

til 44 ml/min hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med 129 ml/min hos personer med normal nyrefunksjon. Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon ($CL_{Cr} \geq 50$ og < 80 ml/min). For pasienter med moderat ($CL_{Cr} \geq 30$ og < 50 ml/min) eller alvorlig ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) nedsatt nyrefunksjon anbefales dosejustering (se pkt. 4.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2)

Det finnes ingen farmakokinetiske data for ibandronsyre hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Leveren har ingen signifikant betydning for clearance av ibandronsyre, som ikke metaboliseres men elimineres ved renal utskillelse og opptak i benvev. Det er derfor ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Da proteinbinding for ibandronsyre er ca. 87 % ved terapeutiske konsentrasjoner er det lite sannsynlig at hypoproteinemi ved alvorlig leversykdom fører til klinisk signifikant økning av fri plasmakonsentrasjon.

Eldre (se pkt. 4.2)

I en multivariasjonsanalyse ble ikke alder påvist å være en faktor av betydning for noen av de farmakokinetiske parametre som ble studert. Da nyrefunksjonen reduseres med alderen, er dette den eneste faktoren som bør vurderes (se avsnitt for nedsatt nyrefunksjon).

Pediatrik populasjon (se pkt. 4.2 og pkt. 5.1)

Det finnes ingen data for bruk av ibandronsyre hos pasienter under 18 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Effekt i prekliniske studier er kun sett ved eksponering av høye doser langt over maksimal eksponering hos mennesker, hvilket indikerer liten relevans til klinisk bruk. Som for andre bisfosfonater, er nyren blitt identifisert som det primære målorgan for systemisk toksisitet.

Mutagenitet/Karsinogenitet:

Ingen indikasjon på karsinogent potensiale er observert. Genotoksisitetstester viser ingen tegn på genetisk aktivitet for ibandronsyre.

Reproduktiv toksisitet:

Det var ingen tegn på en direkte fosterskadelig eller teratogen effekt av ibandronsyre hos rotter og kaniner behandlet intravenøst eller oralt. I reproduksjonsstudier hos rotter behandlet oralt, besto fertilitetspåvirkningen av økt preimplantasjonstap ved doser på 1 mg/kg/dag og høyere. I reproduksjonsstudier hos rotter behandlet intravenøst, reduserte ibandronsyre spermietallet ved doser på 0,3 og 1 mg/kg/dag, og reduserte fertiliteten hos hannedyr ved 1 mg/kg/dag og hos hunndyr ved 1,2 mg/kg/dag. Bivirkninger av ibandronsyre i retrospektive toksisitetsstudier hos rotte, var som forventet for denne legemiddelgruppen (bisfosfonater). Disse inkluderer redusert antall implantasjonssteder, interferering med naturlig fødsel (dystocia), en økning av viscerale forandringer (pelvis renalis uretersyndrom) og tann-abnormaliteter hos første generasjon (F1) avkom hos rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Povidon K30
Krysspovidon (type A)
Silika, kolloidal vannfri
Stearinsyre

Tablettdrasjering:

Opadry white YS-1-7003:

Titandioksid (E171)
Hypromellose
Makrogol 400
Polysorbat 80

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/Aclar/PVC – Aluminium blisterpakninger i pappesker á 28 eller 84 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.
Utslipp av legemidler i miljøet bør begrenses.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/642/001 28 filmdrasjerte tabletter i PVC/Aclar/PVC – Aluminium blister i kartonger
EU/1/10/642/002 84 filmdrasjerte tabletter i PVC/Aclar/PVC – Aluminium blister i kartonger

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17 September 2010
Dato for siste fornyelse: 25. juni 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ibandronic Acid Teva 150 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg ibandronsyre (som natrium monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Hvit, bikonveks, kapselformet filmdrasjert tablett, merket med "I150" på en side og glatt på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Behandling av osteoporose hos postmenopausale kvinner med økt risiko for frakturer (se pkt. 5.1). Reduksjon av risiko for vertebrale frakturer er dokumentert; effekt på lårhalsfrakturer er ikke fastslått.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er én 150 mg filmdrasjert tablett en gang i måneden. Tabletten bør helst tas på samme dato hver måned.

Ibandronic Acid Teva skal tas fastende (minst 6 timer etter siste måltid kvelden før) og 1 time før dagens første inntak av mat eller drikke (annet enn vann) (se pkt. 4.5), eller andre orale legemidler eller tilskudd (inkludert kalsium).

Dersom pasienten glemmer å ta en dose, skal pasienten instrueres om å ta én Ibandronic Acid Teva 150 mg tablett morgenen etter man har husket det, om ikke tidspunkt for neste planlagte dose er innen 7 dager. Pasienten skal deretter fortsette å ta sin månedlige dose på den tidlige bestemte datoen. Hvis den neste planlagte dosen er innen 7 dager, skal pasienten vente med å ta tabletten til denne datoen, og deretter fortsette å ta én tablett en gang i måneden som tidligere bestemt. Pasientene skal ikke ta to tabletter i løpet av samme uke.

Pasientene bør få tilskudd av kalsium og/eller vitamin D, hvis inntaket via kosten er utilstrekkelig (se pkt. 4.4 og pkt. 4.5).

Den optimale varigheten av bisfosfonatbehandling ved osteoporose er ikke fastslått. Behovet for fortsatt behandling bør revurderes jevnlig, basert på individuell nytte-/risikovurdering for Ibandronic Acid Teva, spesielt etter bruk i 5 år eller mer.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon

Ibandronic Acid Teva anbefales ikke til pasienter med kreatininclearance under 30 ml/min, på grunn av begrenset klinisk erfaring (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2).

Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon, der kreatininclearance er 30 ml/min eller høyere.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er påkrevet (se pkt. 5.2).

Eldre (> 65 år)

Ingen dosejustering er påkrevet (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruk Ibandronic Acid Teva hos barn under 18 år, og Ibandronic Acid Teva er ikke undersøkt i denne populasjonen (se pkt 5.1 og pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

- Tablettene bør svelges hele sammen med et glass vann (180 til 240 ml), mens pasienten sitter eller står oppreist. Vann med høy konsentrasjon av kalsium bør ikke brukes. Hvis det er en bekymring for mulig høyt kalsiumnivå i kranvannet (hardt vann), anbefales det å bruke flaskevann med lavt innhold av mineraler.
- Pasienten bør ikke legge seg ned før tidligst 1 time etter inntak av Ibandronic Acid Teva.
- Vann skal tas sammen med Ibandronic Acid Teva.
- Pasienten skal ikke tygge eller suge tablettene på grunn av fare for sårdannelse i munnhule og svelg.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor ibandronsyre eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.
- Hypokalsemi
- Abnormaliteter i øsofagus som medfører forsinket tømming fra øsofagus, slik som striktur eller akalasi
- Manglende evne til å stå eller sitte oppreist i minst 60 minutter

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypokalsemi

Eksisterende hypokalsemi må korrigeres før behandlingsstart med Ibandronic Acid Teva. Andre forstyrrelser av ben- og mineralmetabolismen bør også være under effektiv behandling. Tilstrekkelig inntak av kalsium og vitamin D er viktig for alle pasienter.

Gastrointestinal irritasjon

Oralt administrerte bisfosfonater kan forårsake lokal irritasjon av slimhinnene i øvre gastrointestinaltraktus. På grunn av mulighet for irritasjon og forverring av den underliggende sykdommen, skal forsiktighet utvises når Ibandronic Acid Teva gis til pasienter med aktive problemer i øvre gastrointestinaltraktus (f.eks. Barretts øsofagus, dysfagi eller andre sykdommer i øsofagus, gastritt, duodenitt eller magesår).

Hos pasienter som får behandling med orale bifosfonater, har det blitt rapportert bivirkninger som øsofagitt, sår og erosjoner i øsofagus, av og til alvorlige og som krever sykehusinnleggelse, og i sjeldne tilfeller med blødning eller etterfulgt av øsofagusstriktur eller -perforasjon. Risikoen for alvorlige bivirkninger i øsofagus ser ut til å være større hos pasienter som ikke overholder doseringsinstruksjonene og/eller som fortsetter å ta orale bisfosfonater etter at de har fått symptomer som gir mistanke om øsofagusirritasjon. Pasientene skal utvise særlig forsiktighet og være i stand til å overholde doseringsinstruksjonene (se pkt. 4.2).

Leger skal være oppmerksomme på tegn og symptomer på en mulig øsofagusreaksjon, og pasientene skal få beskjed om å seponere Ibandronic Acid Teva og oppsøke legehjelp dersom de utvikler dysfagi, odynofagi, retrosternal smerte eller nyoppstått eller forverret halsbrann.

Økt risiko ble ikke observert i kontrollerte, kliniske studier, men det er rapportert mage- og duodenalsår ved bruk av orale bisfosfonater etter markedsføring, i noen tilfeller alvorlige og med komplikasjoner.

Da både ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) og bisfosfonater kan gi gastrointestinal irritasjon, bør man vise forsiktighet ved samtidig bruk.

Osteonekrose i kjeven

Etter markedsføring har osteonekrose i kjeven (ONJ) blitt rapportert svært sjelden hos pasienter som får Ibandronic Acid Teva for osteoporose (se pkt. 4.8).

Oppstart av behandlingen eller en ny kur med behandling skal utsettes hos pasienter med åpne bløtvevlesjoner i munnen som ikke er leget.

Hos pasienter med tilstedeværelse av risikofaktorer anbefales en tannundersøkelse med forebyggende tannbehandling og en individuell nytte-risikovurdering før oppstart av behandlingen med Ibandronic Acid Teva.

Følgende risikofaktorer skal vurderes når man skal evaluere en pasients risiko for å utvikle ONJ:

- Potensen av legemidlet som hemmer benresorpsjon (høyere risiko for svært potente forbindelser), administrasjonsvei (høyere risiko for parenteral administrering) og kumulativ dose av benresorpsjonsterapi
- Kreft, komorbiditet (f.eks. anemi, koagulopati, infeksjon), røyking
- Samtidig behandling med andre legemidler: kortikosteroider, kjemoterapi, angiogeneseinhibitorer, strålebehandling av hode og nakke
- Dårlig munnhygiene, periodontal sykdom, dårlig tilpassete tannproteser, tidligere tannsykdom, invasiv tannbehandling f.eks. tannekstraksjoner

Alle pasienter skal oppfordres til å opprettholde god munnhygiene, gjennomgå rutinemessige undersøkelser av tennene og umiddelbart rapportere eventuelle symptomer som løse tenner og økt mobilitet, smerte eller hevelse, sår som ikke leges eller pussdannelse under behandling med Ibandronic Acid Teva. Under behandling bør invasiv tannbehandling kun utføres etter nøye vurdering og unngås i tilknytning til Ibandronic Acid Teva administrasjon.

Behandlingsplanen for de pasienter som utvikler ONJ bør settes opp i nært samarbeid mellom behandlende lege og en tannlege eller kjevekirurg med kompetanse innen ONJ. Midlertidig avbrudd av Ibandronic Acid Teva behandlingen bør vurderes inntil tilstanden opphører og medvirkende risikofaktorer er redusert der det er mulig.

Osteonekrose i ytre øregang

Osteonekrose i ytre øregang har blitt rapportert ved bruk av bisfosfonater, hovedsakelig i forbindelse med langtidsbruk. Mulige risikofaktorer for osteonekrose i ytre øregang inkluderer bruk av steroider og kjemoterapi og/eller lokale risikofaktorer som infeksjon eller traume. Muligheten for osteonekrose i ytre øregang bør vurderes hos pasienter som bruker bisfosfonater og som opplever øresymptomer, inkludert kronisk øreinfeksjon.

Atypiske frakturer i lårbeinet

Atypiske subtrochantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbeinet er sett ved behandling med bisfosfonater, primært hos pasienter som får langtidsbehandling for osteoporose. Disse tverrgående eller korte, skrå frakturane kan oppstå hvor som helst langs lårbeinet fra rett under trochanter minor til rett over den suprakondylære flaten. Disse frakturane inntraff etter lite eller intet forutgående traume, og noen pasienter hadde smerter i lår eller lyske som ofte var knyttet til antatte symptomer på tretthetsbrudd, i uker eller måneder før de ble diagnostisert med et komplett lårbeinsbrudd. Frakturane er ofte bilaterale; derfor bør lårbein på motsatt side undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter som har hatt brudd i lårbeinsskaffet. Det er blitt rapportert at disse frakturane heles dårlig. Seponering av bisfosfonatbehandling hos pasienter med mistanke

om atypiske frakturer i lårbeinet er tilrådelig i påvente av vurdering av pasienten, basert på en individuell nytte-/risikovurdering.

Ved behandling med bisfosfonater bør pasientene oppfordres til å si ifra hvis de opplever smerter i lår, hofta eller lyske, og enhver pasient med slike symptomer bør undersøkes med tanke på et ufullstendig lårbeinsbrudd.

Nedsatt nyrefunksjon

Ibandronic Acid Teva anbefales ikke til pasienter med kreatininclearance under 30 ml/min, på grunn av begrenset klinisk erfaring (se pkt. 5.2).

Hjelpestoff(er)

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner mellom legemiddel og mat

Biotilgjengelighet av oral ibandronsyre er generelt redusert ved nærvær av mat. Spesielt kan produkter som inneholder kalsium, inkludert melk og andre multivalente kationer (som aluminium, magnesium, jern), inkludert melk, påvirke absorpsjonen av Ibandronic Acid Teva; dette er vist i dyrestudier. Pasientene skal derfor faste over natten (minst 6 timer) før inntak av Ibandronic Acid Teva, og fortsette fasten i 1 time etter inntaket (se pkt. 4.2).

Interaksjoner med andre legemidler

Metabolske interaksjoner anses ikke sannsynlig, da ibandronsyre ikke hemmer de viktigste humane P450-isoensymene i leveren og heller ikke er vist å indusere det hepatisk cytokrom P450-systemet hos rotter (se pkt. 5.2). Ibandronsyre elimineres kun via renal utskillelse og gjennomgår ingen biotransformasjon.

Kalsiumtilskudd, antacida og enkelte orale legemidler som inneholder multivalente kationer

Kalsiumtilskudd, antacida og enkelte orale legemidler som inneholder multivalente kationer (som aluminium, magnesium, jern) kan påvirke absorpsjonen av Ibandronic Acid Teva. Pasientene skal derfor ikke ta andre orale legemidler de siste 6 timer før inntak av Ibandronic Acid Teva og første time etter inntak av Ibandronic Acid Teva.

Acetylsalisylsyre og NSAIDs

Siden acetylsalisylsyre, ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) og bisfosfonater er forbundet med gastrointestinal irritasjon, må det utvises forsiktighet når de brukes sammen (se pkt. 4.4).

H2-blokkere eller protonpumpehemmere

Av over 1500 pasienter som var med i studien BM 16549, der månedlig og daglig doseringsregime av ibandronsyre ble sammenlignet, brukte 14 % og 18 % av pasientene histamin(H2)-blokkere eller protonpumpehemmere, etter henholdsvis ett og to år. Blant disse pasientene var insidensen av øvre gastrointestinale bivirkninger lik for pasienter behandlet med ibandronsyre 150 mg én gang månedlig og pasienter behandlet med ibandronsyre 2,5 mg daglig.

Hos friske frivillige menn og postmenopausale kvinner, ga intravenøs ranitidin en økning av biotilgjengeligheten for ibandronsyre på ca 20 %, trolig som et resultat av redusert surhetsgrad i magesekken. Siden denne økningen likevel ligger innenfor normalområdet for biotilgjengelighet for ibandronsyre, er det ikke nødvendig å justere dosen når Ibandronic Acid Teva administreres med H₂-antagonister eller andre virkestoffer som øker pH i magesekken.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Ibandronic Acid Teva er kun til bruk hos postmenopausale kvinner og skal ikke brukes av fertile kvinner.

Det finnes ingen adekvate data angående bruk av ibandronsyre hos gravide kvinner. Dyrestudier på rotte har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Ibandronic Acid Teva skal ikke brukes under graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om ibandronsyre utskilles i morsmelk. Studier på diegivende rotter har vist lave nivåer av ibandronsyre i melken etter intravenøs administrasjon. Ibandronic Acid Teva skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Det finnes ikke effektdata for ibandronsyre hos mennesker. I reproduksjonsstudier hos rotter behandlet oralt, reduserte ibandronsyre fertilitet. I studier hos rotter behandlet intravenøst, reduserte ibandronsyre fertiliteten ved høye daglige doser (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Basert på den farmakodynamiske og farmakokinetiske profilen og rapporterte bivirkninger, er det forventet at Ibandronic Acid Teva har ingen eller ubetydelig påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De alvorligste bivirkningene som er rapportert, er anafylaktisk reaksjon/sjokk, atypiske frakturer i lårbeinet, osteonekrose i kjeven, gastrointestinal irritasjon, øyebetennelse (se avsnittet «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» og pkt. 4.4).

De hyppigst rapporterte bivirkningene var artralgi og influensalignende symptomer. Disse symptomene var typisk forbundet med den første dosen, generelt kortvarige, av mild eller moderat intensitet, og forsvant vanligvis ved fortsatt behandling uten behov for hjelpetiltak (se avsnittet «Influensalignende sykdom»).

Bivirkningstabell

Tabell 1 viser en komplett liste over kjente bivirkninger. Sikkerheten ved oral behandling med ibandronsyre 2,5 mg daglig ble undersøkt hos 1251 pasienter, behandlet i 4 placebo-kontrollerte kliniske studier, der et stort flertall av pasientene kom fra den pivotale tre-årige frakturstudien (MF 4411).

I en to-årig studie med postmenopausale kvinner med osteoporose (BM 16549) var den generelle sikkerheten tilsvarende for ibandronsyre 150 mg én gang månedlig og ibandronsyre 2,5 mg daglig. Andelen pasienter som opplevde bivirkninger var 22,7 % og 25,0 % for ibandronsyre 150 mg én gang månedlig etter henholdsvis ett og to år. De fleste tilfellene førte ikke til seponering av behandlingen.

Bivirkningene er oppgitt i henhold til MedDRA organklasser og frekvenskategori. Frekvenskategorier er definert ved bruk av følgende konvensjon: Svært vanlige (>1/10), vanlige ($\geq 1/100$ til < 1/10), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til < 1/100), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til < 1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppe, er bivirkningene oppgitt etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger som forekommer hos postmenopausale kvinner som får ibandronsyre 150 mg en gang månedlig eller ibandronsyre 2,5 mg daglig i fase III studiene BM 16549 og MF 4411 og erfaring etter markedsføring.

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet		Astma eksaserbasjon	Hypersensitivitets-reaksjoner	Anafylaktisk reaksjon/sjokk *†
Metabolisme og ernæringsforstyrrelser		Hypokalsemi†		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet		
Øyesykdommer			Øyebetennelse* †	
Gastrointestinale sykdommer *	Øsofagitt, gastritt, gastro-øsofagal reflukssykdom, dyspepsi, diaré, abdominal smerte, kvalme	Øsofagitt inkludert øsofagale ulcerasjoner eller strikturer og dysfagi, oppkast, flatulens	Duodenitt	
Hud- og underhudssykdommer	Utslett		Angioødem, ansiktsødem, urtikaria	Stevens-Johnson syndrom†, erythema multiforme†, bulløs dermatitt†
Sykdommer i muskler og bindevev	Artralgi, myalgi, muskel- og skjelettsmerter, muskelkramper, muskel- og skjelettstivhet	Ryggsmerter	Atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbeinet †	Osteonekrose i kjeven*†, osteonekrose i ytre øregang (klasseeffekt av bisfosfonater)†
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet	Influensalignende sykdom*	Utmattelse		

*Se mer informasjon under

†Identifisert ved erfaring etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Gastrointestinale bivirkninger

Pasienter med gastrointestinale sykdom i anamnesen, inkludert pasienter med peptisk sår uten nylig blødning eller sykehusinnleggelse, og pasienter med dyspepsi eller legemiddelkontrollert reflukssykdom, var inkludert i studien for behandling én gang månedlig. Hos disse pasientene var det ingen forskjell i insidensen av øvre gastrointestinale bivirkninger med regimet 150 mg én gang månedlig, sammenlignet med regimet på 2,5 mg daglig.

Influensalignende sykdom

Influensalignende sykdom inkluderer hendelser rapportert som akutfase-reaksjoner, eller symptomer som myalgi, artralgi, feber, kuldegysninger, utmattelse, kvalme, appetittløshet eller muskelsmerter.

Osteonekrose i kjeven

Tilfeller av osteonekrose i kjeven er rapportert, hovedsakelig hos kreftpasienter behandlet med legemidler som hemmer benresorpsjon, slik som ibandronsyre (se pkt. 4.4). For ibandronsyre er tilfeller av ONJ blitt rapportert etter markedsføring.

Okular betennelse

Tilfeller av okular betennelse som betennelse i regnbuehinnen, episkleritt og skleritt er rapportert med ibandronsyre. I noen tilfeller, ble ikke disse bivirkningene borte før behandlingen med ibandronsyre ble avsluttet.

Anafylaktisk reaksjon/sjokk

Tilfeller av anafylaktisk reaksjon/sjokk, inkludert fatale hendelser, er rapportert hos pasienter behandlet med intravenøs ibandronsyre.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk informasjon om behandling ved overdosering av Ibandronic Acid Teva. Erfaring med lignende preparater, har vist at oral overdosering kan føre til bivirkninger i øvre gastrointestinaltraktus (som urolig mage, dyspepsi, øsofagitt, gastritt eller ulcer) eller hypokalsemi. Melk eller antacida bør gis for å binde Ibandronic Acid Teva, og enhver bivirkning bør behandles symptomatisk. På grunn av risiko for øsofagal irritasjon, bør ikke brekninger fremkalles og pasienten bør forbli stående oppreist.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til behandling av bensykdommer, bisfosfonater, ATC-kode: M05BA06

Virkningsmekanisme

Ibandronsyre er et høypotent nitrogenholdig bisfosfonat, med selektiv effekt på benvev. Aktiviteten av osteoklastene hemmes spesifikt, uten direkte å påvirke bendannelsen. Dannelsen av osteoklaster påvirkes ikke. Ibandronsyre gir en progressiv nettoforøkning av benmassen og en redusert forekomst av frakturer ved å redusere det postmenopausalt økende bentapet tilbake til premenopausalt nivå.

Farmakodynamisk effekt

Den farmakodynamiske effekten av ibandronsyre er hemming av benresorpsjonen. Det er vist *in vivo* at ibandronsyre hindrer eksperimentelt induisert nedbrytning av benvev, igangsatt ved opphør av gonadefunksjonen, av retinoider, tumorer eller tumorekstrakter. Hemming av endogen benresorpsjon er påvist hos unge (hurtigvoksende) rotter, noe som fører til en økning i normal benmasse sammenlignet med ubehandlede dyr. Dyrestudier bekrefter at ibandronsyre er en høypotent hemmer av osteoklastaktiviteten. Hos rotter i vekst, fantes ikke bevis for redusert mineralisering, selv ikke med doser 5000 ganger høyere enn dosen som brukes ved osteoporosebehandling. Både daglig og intermitterende (med forlengede dosefrie intervaller) administrasjon til rotter, hunder og aper over lang tid var assosiert med ny bendannelse av normal kvalitet og opprettholdt eller økt mekanisk styrke, selv ved dosering på toksisk nivå. I en klinisk studie (MF 4411) der ibandronsyre viste anti-fraktur effekt, ble effekt hos mennesker bekreftet ved både daglig og intermitterende administrasjon med et dosefritt intervall på 9-10 uker.

Ibandronsyre i dyremodeller induiserte biokjemiske endringer som indikerer doseavhengig hemming av benresorpsjon; inkludert suppresjon av biokjemiske markører i urin for degradering av kollagen i ben (som deoxyypyridinolin og kryss-linket N-telozeptider av type I-kollagen (NTX)).

I en fase I bioekvivalensstudie med 72 postmenopausale kvinner som fikk 150 mg oralt hver 28. dag totalt fire ganger, ble det observert hemming av serum CTX etter første dose; så tidlig som 24 timer etter dosering (median hemming 28 %), med median maksimal hemming (69 %) sett 6 dager senere. Etter den tredje og fjerde dosen var median maksimum hemming 74 % 6 dager etter dosering, med en reduksjon til median hemming på 56 % observert 28 dager etter den fjerde dosen. Uten flere doseringer ser man at suppresjonen av biokjemiske markører for benresorpsjon tapes.

Klinisk effekt

Uavhengige risikofaktorer, for eksempel lav BMD, alder, tidligere frakturer, frakturer i familien, høy benomsetning og lav kroppsmasseindeks, bør tas i betraktning for å kunne identifisere kvinner med økt risiko for osteoporotiske frakturer.

Ibandronsyre 150 mg én gang månedlig

Benmasse tetthet (BMD - "Bone mineral density")

Ibandronsyre 150 mg én gang månedlig ble vist å være minst like effektiv som ibandronsyre 2,5 mg daglig, med hensyn til økt benmasse tetthet, i en to-årig dobbelblind multisenterstudie (BM 16549) hos postmenopausale kvinner med osteoporose (lumbal ryggstøyle BMD T-score under -2,5 SD ved oppstart av behandlingen). Dette ble vist i både den primære analysen etter ett år og i den bekreftende analysen med to-årige endepunktsdata (tabell 2).

Tabell 2: Gjennomsnittlig endring, relatert til utgangspunktet, i BMD for lumbal ryggstøyle, hele hoften, lårhalsen og trokanter, etter ett år (primær analyse) og etter to års behandling (per protokoll populasjon) i studien BM 16549.

	Ett-årige data i studien BM 16549		To-årige data i studien BM 16549	
Gjennomsnittlig endring i forhold til utgangspunktet % [95 % KI]	Ibandronsyre 2,5 mg daglig (N=318)	Ibandronsyre 150 mg én gang månedlig (N=320)	Ibandronsyre 2,5 mg daglig (N=294)	Ibandronsyre 150 mg én gang månedlig (N=291)
Lumbal ryggstøyle L2-L4 BMD	3,9 [3,4, 4,3]	4,9 [4,4, 5,3]	5,0 [4,4, 5,5]	6,6 [6,0, 7,1]
BMD for hele hoften	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 for lårhalsen	1,7 [1,3, 2,1]	2,2 [1,9, 2,6]	1,9 [1,4, 2,4]	3,1 [2,7, 3,6]
Trokanter BMD	3,2 [2,8, 3,7]	4,6 [4,2, 5,1]	4,0 [3,5, 4,5]	6,2 [5,7, 6,7]

Videre ble ibandronsyre 150 mg én gang månedlig vist å være mer effektiv enn ibandronsyre 2,5 mg daglig med hensyn på økning i lumbal ryggstøyle BMD i en prospektiv planlagt analyse etter ett år, $p=0,002$, og etter to år, $p<0,001$.

Etter ett år (primær analyse), hadde 91,3 % ($p=0,005$) av pasientene som fikk ibandronsyre 150 mg én gang månedlig en økning i lumbal ryggstøyle BMD eller tilsvarende BMD som i utgangspunktet (BMD respondere), sammenlignet med 84,0 % av pasientene som fikk ibandronsyre 2,5 mg daglig. Etter to år var 93,5 % ($p=0,004$) og 86,4 % av pasientene som fikk henholdsvis ibandronsyre 150 mg én gang månedlig eller ibandronsyre 2,5 mg daglig, respondere.

Med hensyn til BMD for hoften generelt, hadde 90,0 % ($p<0,001$) av pasientene som fikk ibandronsyre 150 mg én gang månedlig og 76,7 % av pasientene som fikk ibandronsyre 2,5 mg daglig en økning av BMD for hoften generelt eller tilsvarende BMD som i utgangspunktet etter ett år. Etter to år hadde 93,4 % ($p<0,001$) av pasientene som fikk ibandronsyre 150 mg én gang månedlig og 78,4 % av pasientene som fikk ibandronsyre 2,5 mg daglig en økning i BMD for hoften generelt eller tilsvarende BMD som i utgangspunktet.

Når et strengere kriterium vurderes, som kombinerer både lumbal ryggspyte BMD og BMD for hoften generelt, var 83,9 % ($p < 0,001$) og 65,7 % av pasientene som fikk henholdsvis ibandronsyre 150 mg én gang månedlig eller ibandronsyre 2,5 mg daglig, respondere etter ett år. Etter to år ble dette kriterium nådd av 87,1 % ($p < 0,001$) og 70,5 % av pasientene, som fikk henholdsvis 150 mg månedlig og 2,5 mg daglig.

Biokjemiske markører av benomssetningen ("bone turn-over")

Klinisk relevant reduksjon av serum CTX nivå ble observert ved alle målepunkter, dvs. ved 3., 6., 12. og 24. måned. Etter ett år (primær analyse) var median relativ endring fra utgangspunkt -76 % for ibandronsyre 150 mg én gang månedlig og -67 % for ibandronsyre 2,5 mg daglig. Etter to år var median relativ endring -68 % og -62 % i gruppene som fikk henholdsvis 150 mg månedlig og 2,5 mg daglig.

Etter ett år var 83,5 % ($p = 0,006$) av pasientene som fikk ibandronsyre 150 mg én gang månedlig og 73,9 % av pasientene som fikk ibandronsyre 2,5 mg daglig, definert som respondere (definert som en reduksjon på ≥ 50 % fra utgangspunktet). Etter to år var 78,7 % ($p = 0,002$) og 65,6 % av pasientene, henholdsvis fra gruppene som fikk 150 mg månedlig og 2,5 mg daglig, definert som respondere.

Basert på resultatene i studien BM 16549 er ibandronsyre 150 mg én gang månedlig ventet å være minst like effektiv til forebygging av frakturer som ibandronsyre 2,5 mg daglig.

Ibandronsyre 2,5 mg daglig

En statistisk signifikant og klinisk relevant reduksjon i forekomst av nye morfometrisk vertebrale frakturer sett ved radiografi og kliniske vertebrale frakturer er vist (tabell 3) i en initial tre-årig randomisert, dobbelblind, placebokontrollert frakturstudie (MF 4411). I denne studien ble ibandronsyre undersøkt med orale doser på 2,5 mg daglig og 20 mg intermitterende som et forsøksregime. Ibandronsyre ble tatt 60 minutter før dagens første inntak av mat eller drikke ("post-dose fasting period"). Studien omfattet kvinner i alderen 55 til 80 år, som hadde vært postmenopausal i minst 5 år, som hadde lumbal ryggspyte BMD 2 til 5 SD under premenopausal nivå ("T-score") i minst en lumbal virvel [L1-L4], og som hadde en til fire eksisterende vertebrale frakturer. Alle pasientene fikk 500 mg kalsium og 400 IE vitamin D daglig. Effekten ble evaluert hos 2928 pasienter. Ibandronsyre 2,5 mg administrert daglig viste en statistisk signifikant og medisinsk relevant reduksjon i insidensen av nye vertebrale frakturer. Dette regimet reduserte forekomsten av nye radiografiske vertebrale frakturer med 62 % ($p = 0,0001$) over de tre årene studien varte. En relativ risikoreduksjon på 61 % ble observert etter 2 år ($p = 0,0006$). Ingen statistisk signifikant forskjell ble oppnådd etter 1 års behandling ($p = 0,056$). Anti-fraktureffekten var konstant i løpet av studien. Det var ingen indikasjon på avtagende effekt over tid. Insidens av kliniske vertebrale frakturer var også signifikant redusert med 49 % ($p = 0,011$). Den kraftige effekten på vertebrale frakturer ble videre vist som en statistisk signifikant reduksjon av høydetap sammenlignet med placebo ($p < 0,0001$).

Tabell 3: Resultater fra den 3-årige frakturstudien MF 4411 (% , 95 % KI)

	Placebo (N=974)	Ibandronsyre 2,5 mg daglig (N=977)
Reduksjon i relativ risiko for nye morfometriske vertebrale frakturer		62 % (40,9, 75,1)
Insidens av nye morfometriske vertebrale frakturer	9,56 % (7,5, 11,7)	4,68 % (3,2, 6,2)
Reduksjon i relativ risiko for kliniske vertebrale frakturer		49 % (14,03, 69,49)
Insidens av kliniske vertebrale frakturer	5,33 % (3,73, 6,92)	2,75 % (1,61, 3,89)
Gjennomsnittlig endring, relatert til utgangspunktet, av lumbal ryggspyte-benmasse tetthet (BMD) etter 3 år	1,26 % (0,8, 1,7)	6,54 % (6,1, 7,0)

Gjennomsnittlig endring, relatert til utgangspunktet, av BMD for hele hoften ("total hip") etter 3 år	-0,69 % (-1,0, -0,4)	3,36 % (3,0, 3,7)
---	----------------------	-------------------

Effekten av behandling med ibandronsyre ble videre undersøkt i en analyse av en undergruppe pasienter som ved utgangspunktet hadde en lumbal ryggstøyle BMD T-score under -2,5. Reduksjon av risiko for vertebrale frakturer var svært bra sammenfallende med hva som var observert i den generelle populasjonen.

Tabell 4: Resultater fra den 3-årige frakturstudien MF 4411 (% , 95 % KI) for pasienter med lumbal ryggstøyle BMD T-score under -2,5 ved start

	Placebo (N=587)	Ibandronsyre 2,5 mg daglig (N=575)
Reduksjon i relativ risiko for nye morfometriske vertebrale frakturer		59 % (34,5, 74,3)
Insidens av nye morfometriske vertebrale frakturer	12,54 % (9,53, 15,55)	5,36 % (3,31, 7,41)
Reduksjon i relativ risiko for kliniske vertebrale frakturer		50 % (9,49, 71,91)
Insidens av kliniske vertebrale frakturer	6,97 % (4,67, 9,27)	3,57 % (1,89, 5,24)
Gjennomsnittlig endring, relatert til utgangspunktet, av lumbal ryggstøyle-benmasse (BMD) etter 3 år	1,13 % (0,6, 1,7)	7,01 % (6,5, 7,6)
Gjennomsnittlig endring, relatert til utgangspunktet, av BMD for hele hoften ("total hip") etter 3 år	-0,70 % (-1,1, -0,2)	3,59 % (3,1, 4,1)

I studien MF 4411 ble det for pasientpopulasjonen generelt ikke observert reduksjon i non-vertebrale frakturer. Imidlertid syntes daglig inntak av ibandronat å være effektivt hos en undergruppe pasienter med høy risiko (lårhals BMD T-score < -3,0), der reduksjon av risiko for non-vertebrale frakturer var 69 %.

Daglig behandling med 2,5 mg resulterte i en progressiv økning i BMD ved vertebrale og non-vertebrale steder i skjelettet.

Økning i lumbal ryggstøyle BMD over 3 år, sammenlignet med placebo, var 5,3 % og 6,5 % sammenlignet med utgangspunktet. Økning for hofte, sammenlignet med utgangspunktet, var 2,8 % for lårhalsen, 3,4 % for hele hoften og 5,5 % for trokanter. Biokjemiske markører for "bone turnover" (som CTX i urin og serumosteoalcalcin) viste en forventet suppresjon til premenopausale nivåer, hvor maksimal suppresjon ble nådd i løpet av en periode på 3-6 måneder. En klinisk relevant reduksjon på 50 % for biokjemiske markører for benresorpsjon ble påvist så tidlig som en måned etter behandlingsstart med ibandronsyre 2,5 mg. Ved seponering av behandlingen, ses en reversering tilbake til patologisk nivå før behandling, assosiert med postmenopausal osteoporose. Histologisk analyse av benbiopsier etter to og tre års behandling av postmenopausale kvinner, viste normal benkvalitet og ingen indikasjon på mineraliseringsdefekt.

Pediatrik populasjon (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2)

Ibandronsyre er ikke undersøkt hos barn og derfor finnes det ikke effekt- og sikkerhetsdata for denne pasientgruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den primære farmakologiske effekt av ibandronsyre i benvev er, som vist i ulike studier hos dyr og mennesker, ikke direkte relatert til plasmakonsentrasjon.

Absorpsjon

Absorpsjon av ibandronsyre skjer raskt fra øvre gastrointestinaltraktus etter oral administrasjon og plasmakonsentrasjonen øker proporsjonalt med dose opp til 50 mg oralt; over denne dosen ses enda større økninger. Maksimal plasmakonsentrasjon ble nådd innen 0,5 til 2 timer (median 1 time) på fastende mage, og absolutt biotilgjengelighet var ca. 0,6 %. Absorbert mengde reduseres ved samtidig inntak av mat eller drikkevarer (annet enn vann). Biotilgjengeligheten reduseres med ca. 90 % når ibandronsyre tas sammen med en standard frokost, sammenlignet med biotilgjengeligheten når ibandronsyre tas fastende. Når ibandronsyre tas 60 minutter før dagens første inntak av mat, er det ingen reduksjon i biotilgjengelighet av betydning. Både biotilgjengelighet og økning i BMD reduseres når mat eller drikkevarer tas mindre enn 60 minutter etter inntak av ibandronsyre.

Distribusjon

Etter initial systemisk eksponering bindes ibandronsyre raskt til benvev, eller utskilles via urin. Tilsynelatende distribusjonsvolum hos mennesker er minst 90 l og mengden av dosen som når benmassen er beregnet til å være 40-50 % av dosen som når systemisk sirkulasjon. Proteinbinding i humant plasma er ca. 85 % - 87 % (fastsatt *in vitro* ved terapeutiske legemiddelkonsentrasjoner), og derfor er det et lavt potensiale for interaksjoner med andre legemidler ved fortrengning.

Biotransformasjon

Det er ingen ting som tyder på at ibandronsyre metaboliseres i dyr eller mennesker.

Eliminasjon

Absorbert mengde av ibandronsyre fjernes fra sirkulasjonen via opptak i benvev (beregnet til å være 40-50 % hos postmenopausale kvinner), og resten utskilles uendret via nyrene. Uabsorbert fraksjon av ibandronsyre utskilles uendret via avføring.

Variasjonen i observerte halveringstider er stor, terminal halveringstid ligger vanligvis i området 10-72 timer. Da de kalkulererte verdier hovedsakelig er en funksjon av studievarighet, anvendt dose og målemetodens sensitivitet, er den reelle terminale halveringstiden sannsynligvis betydelig lenger, i likhet med andre bisfosfonater. Tidlige plasmanivåer faller raskt og når 10 % av toppverdiene innen 3 og 8 timer etter henholdsvis intravenøs eller oral administrasjon.

Total clearance for ibandronsyre er lav med gjennomsnittsverdier i området 84-160 ml/min. Den renale clearance (ca 60 ml/min hos friske postmenopausale kvinner) står for 50-60 % av total clearance, og er relatert til kreatininclearance. Forskjellen mellom total og renal clearance anses å reflektere opptak i benvev.

Utskillelsen synes ikke å omfatte kjente transportsystemer for syrer og baser som er involvert i utskillelse av andre aktive substanser. I tillegg, hemmer ikke ibandronsyre de viktigste humane P450-isoensymene i leveren og induserer ikke det hepatiske cytokrom P450-systemet hos rotter.

Farmakokinetikk i spesielle kliniske situasjoner

Kjønn

Biotilgjengelighet og farmakokinetikk for ibandronsyre er lik for menn og kvinner.

Rase

Det er ikke påvist klinisk relevante forskjeller mellom asiater og kaukasiere i farmakokinetikken for ibandronsyre. Det finnes få data for pasienter med afrikansk opprinnelse.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Renal clearance for ibandronsyre hos pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon, er lineært relatert til kreatininclearance.

Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon (CL_{cr} lik eller høyere enn 30 ml/min), som vist i studien BM 16549, der flertallet av pasientene hadde mild til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Pasienter med alvorlig nyresvikt (CL_{cr} under 30 ml/min) som daglig fikk 10 mg ibandronsyre oralt i 21 dager, hadde 2-3 ganger høyere plasmakonsentrasjoner i forhold til pasienter med normal

nyrefunksjon, og total clearance av ibandronsyre var 44 ml/min. Etter intravenøs administrasjon av 0,5 mg, var henholdsvis total, renal, og non-renal clearance nedsatt med 67 %, 77 % og 50 % hos pasienter med alvorlig nyresvikt, men det var ingen reduksjon i toleransen i forbindelse med økt eksponering. På grunn av begrenset klinisk erfaring, anbefales ikke ibandronsyre til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4). Farmakokinetikken for ibandronsyre er ikke undersøkt hos pasienter med terminal nyresykdom, behandlet på andre måter enn med hemodialyse. Farmakokinetikken for ibandronsyre for disse pasientene er ikke kjent, og ibandronsyre skal ikke brukes under slike omstendigheter.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2)

Det finnes ingen farmakokinetiske data for pasienter med nedsatt leverfunksjon. Leveren har ingen signifikant betydning for clearance av ibandronsyre, som ikke metaboliseres men elimineres ved renal utskillelse og opptak i benvev. Det er derfor ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Eldre (se pkt. 4.2)

I en multivariasjonsanalyse ble ikke alder påvist å være en faktor av betydning for noen av de farmakokinetiske parametre som ble studert. Da nyrefunksjonen reduseres med alderen, er dette den eneste faktor som bør vurderes (se avsnitt for nedsatt nyrefunksjon).

Pediatrik populasjon (se pkt. 4.2 og pkt. 5.1)

Det finnes ingen data for bruk av ibandronsyre i disse aldersgruppene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksiske effekter, f.eks. tegn på nyreskade, er kun sett hos hunder ved eksponering så mye høyere enn maksimal eksponering hos mennesker at det indikerer liten relevans ved klinisk bruk.

Mutagenitet/Karsinogenitet:

Det er ikke observert noen indikasjoner på karsinogent potensiale. Genotoksisitetstester viste ingen tegn på genetisk aktivitet av ibandronsyre.

Reproduksjonstoksisitet:

Det var ingen tegn til direkte fosterskadelig eller teratogen effekt av ibandronsyre hos rotter og kaniner behandlet oralt, og det var ingen bivirkninger i utvikling hos første generasjon (F1) avkom av rotter ved ekstrapolert eksponering minst 35 ganger over human eksponering. I reproduksjonsstudier hos rotter behandlet oralt, besto fertilitetspåvirkningen av økt preimplantasjonstap ved doser på 1 mg/kg/dag og høyere. I reproduksjonsstudier hos rotter behandlet intravenøst, reduserte ibandronsyre spermteiling ved doser på 0,3 og 1 mg/kg/dag, og reduserte fertiliteten hos hanndyr ved 1 mg/kg/dag og hos hunndyr ved 1,2 mg/kg/dag. Bivirkninger av ibandronsyre i reproduksjonstoksisitetsstudier hos rotte, var som observert for bisfosfonater som gruppe. Disse inkluderer redusert antall implantasjoner, interferens med naturlig fødsel (dystoci), og en økning av viscerale variasjoner (renal pelvis ureter-syndrom).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Povidon K30
Krysspovidon (type A)
Silika, kolloidal vannfri
Stearinsyre

Tablettdrasjering:

Opadry white YS-1-7003:
Titandioksid (E171)
Hypromellose
Makrogol 400
Polysorbat 80

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/Aclar/PVC – Aluminium blisterpakninger i pappesker á 1 eller 3 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.
Utslipp av legemidler i miljøet bør begrenses.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/642/003 1 filmdrasjert tablett i PVC/Aclar/PVC – Aluminium blister i kartonger
EU/1/10/642/004 3 filmdrasjerte tabletter i PVC/Aclar/PVC – Aluminium blister i kartonger

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17 September 2010
Dato for siste fornyelse: 25. juni 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Ibandronic Acid Teva 50 mg: Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt 4.2)

Ibandronic Acid Teva 150 mg: Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ibandronic Acid Teva 50 mg tablett, filmdrasjerte
ibandronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg ibandronsyre (som natrium monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

tablett, filmdrasjert

28 filmdrasjerte tablett
84 filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Tablettene skal ikke suges, tygges eller knuses.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ibandronic Acid Teva 50 mg tabl.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ibandronic Acid Teva 50 mg tabletter, filmdrasjerte
ibandronsyre

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Man.
Tir.
Ons.
Tor.
Fre.
Lør.
Søn.

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ibandronic Acid Teva 150 mg tabletter, filmdrasjerte
ibandronsyre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg ibandronsyre (som natrium monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

tablett, filmdrasjert

1 filmdrasjert tablett
3 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Tablettene skal ikke suges, tygges eller knuses.

En tablett hver måned.

Notér datoen du tar tablettene din.

Måned 1 __/__/__

Måned 2 __/__/__

Måned 3 __/__/__

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/642/003 1 filmdrasjert tablett
EU/1/10/642/004 3 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ibandronic Acid Teva 150 mg tabl.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ibandronic Acid Teva 150 mg tabletter, filmdrasjerte
ibandronsyre

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

3 filmdrasjerte tabletter

Måned 1 __

Måned 2 _

Måned 3

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Ibandronic Acid Teva 50 mg tabletter, filmdrasjerte ibandronsyre

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ibandronic Acid Teva er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ibandronic Acid Teva
3. Hvordan du bruker Ibandronic Acid Teva
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ibandronic Acid Teva
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ibandronic Acid Teva er og hva det brukes mot

Ibandronic Acid Teva inneholder virkestoffet ibandronsyre. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles bisfosfonater.

Ibandronic Acid Teva brukes til voksne og foreskrives til deg dersom du har brystkreft med spredning i benmassen (kalt skjelettmetastaser).

- Det bidrar til å forebygge benbrudd (frakturer).
- Det bidrar til å forebygge andre benproblemer som kan trenge operasjon eller røntgenbehandling.

Ibandronic Acid Teva virker ved å redusere mengden kalsium som er tapt i benmassen din. Dette bidrar til å hindre at benmassen din blir svakere.

2. Hva du må vite før du bruker Ibandronic Acid Teva

Bruk ikke Ibandronic Acid Teva

- dersom du er allergisk overfor ibandronsyre eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du har problemer med spiserøret (øsofagus), slik som innsnevring eller svelgeproblemer
- hvis du ikke kan stå eller sitte oppreist i minst én time (60 minutter) om gangen
- hvis du har eller tidligere har hatt lavt nivå av kalsium i blodet.

Du skal ikke ta dette legemidlet hvis noe av det ovenfor gjelder deg. Hvis du ikke er sikker, snakk med lege eller apotek før du tar Ibandronic Acid Teva.

Advarsler og forsiktighetsregler

Etter markedsføring har en bivirkning som kalles osteonekrose i kjeven (ONJ) (benskade i kjeven) blitt rapportert svært sjelden hos pasienter som får Ibandronic Acid Teva i forbindelse med behandling av kreft. ONJ kan også oppstå etter at behandlingen er avsluttet.

Det er viktig å forsøke å hindre utvikling av ONJ siden det er en smertefull tilstand som kan være vanskelig å behandle. For å redusere risikoen for å utvikle osteonekrose i kjeven, er det noen forholdsregler du bør ta.

Før du begynner behandlingen, fortell din lege/sykepleier (helsepersonell) dersom:

- du har problemer med munnen eller tennene som dårlig tannhelse, tannkjøtt sykdom, eller det er planlagt tanntrekking
- du ikke rutinemessig går til tannlegen eller det er lenge siden du har vært hos tannlegen
- du er en røyker (da dette kan øke risikoen for tannproblemer)
- du tidligere har vært behandlet med et bisfosfonat (brukt til å behandle eller forebygge skjelettlidelser)
- du bruker legemidler kalt kortikosteroider (for eksempel prednisolon eller deksametason)
- du har kreft.

Legen din kan be deg om å ta en tannundersøkelse før start av behandling med Ibandronic Acid Teva.

Under behandlingen bør du opprettholde god munnhygiene (inkludert regelmessig pussing av tennene) og ha rutinemessig undersøkelser hos tannlegen. Hvis du bruker tannproteser, må du sørge for at disse er riktig tilpasset. Hvis du er under tannbehandling eller skal gjennomgå tannkirurgi (f.eks. tanntrekking), informer legen din om din tannbehandling og fortell tannlegen din at du blir behandlet med Ibandronic Acid Teva.

Ta kontakt med legen og tannlegen din umiddelbart hvis du opplever problemer med munnen eller tennene som for eksempel løse tenner, smerte eller hevelse, eller sår som ikke gror eller pussdannelse, da dette kan være tegn på osteonekrose i kjeven.

Snakk med lege eller apotek før du bruker Ibandronic Acid Teva:

- dersom du er allergisk overfor noen andre bisfosfonater
- dersom du har svelgevansker eller fordøyelsesproblemer
- dersom du har høye eller lave blodverdier av vitamin D eller andre mineraler
- dersom du har nyreproblemer

Irritasjon, betennelse eller sår dannelse i spiserøret (øsofagus), ofte med symptomer som kraftig brystsmerte, kraftig smerte etter svelging av mat og/eller drikke, kraftig kvalme eller oppkast kan forekomme, spesielt hvis du ikke drikker et fullt glass vann og/eller legger deg ned før det er gått 1 time etter inntak av Ibandronic Acid Teva. Slutt å ta Ibandronic Acid Teva og fortell det umiddelbart til legen din dersom du utvikler disse symptomene (se avsnitt 3 og 4).

Barn og ungdom

Ibandronic Acid Teva skal ikke brukes til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Ibandronic Acid Teva

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er fordi Ibandronic Acid Teva kan påvirke måten andre legemidler virker på. Noen andre legemidler kan også påvirke måten Ibandronic Acid Teva virker på..

Vær spesielt oppmerksom på å fortelle lege eller apotek hvis du tar noen av følgende legemidler:

- tilskudd med innhold av kalsium, magnesium, jern eller aluminium
- acetylsalicylsyre og ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler kalt NSAIDs, slik som ibuprofen eller naproksen. Dette er fordi NSAIDs og Ibandronic Acid Teva begge kan irritere magen og tarmen
- en type antibiotikainjeksjon som kalles aminoglykosider, slik som gentamicin. Dette er fordi både aminoglykosider og Ibandronic Acid Teva kan redusere mengden kalsium i blodet.

Inntak av legemidler som kan redusere magesyre, slik som cimetidin og ranitidin, kan i mild grad øke effekten av Ibandronic Acid Teva.

Ibandronic Acid Teva sammen med mat og drikke

Ikke ta Ibandronic Acid Teva sammen med mat eller annen drikke annet enn vann da Ibandronic Acid Teva er mindre effektivt når det tas sammen med mat eller drikke (se punkt 3).

Ta Ibandronic Acid Teva minst 6 timer etter at du har tatt noe å spise, drikke eller andre legemidler eller tilskudd (f.eks. produkter som inneholder kalsium (melk), aluminium, magnesium og jern) unntatt vann. Etter at du har tatt tablettene dine, vent i minst 30 minutter. Da kan du ta ditt første måltid og drikke, og ta andre legemidler eller tilskudd (se punkt 3).

Graviditet og amming

Du skal ikke bruke Ibandronic Acid Teva hvis du er gravid, planlegger å bli gravid eller hvis du ammer. Snakk med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan kjøre og bruke maskiner da det er forventet at Ibandronic Acid Teva ikke har noen påvirkning eller har ubetydelig påvirkning av evnen til å kjøre eller bruke maskiner. Snakk med legen din først hvis du vil kjøre, bruke maskiner eller verktøy.

Ibandronic Acid Teva inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per filmdrasjerte tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Ibandronic Acid Teva

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Ta tablettene minst 6 timer etter at du sist spiste, drakk eller tok andre medisiner eller tilskudd annet enn vann. Vann med høy konsentrasjon av kalsium bør ikke brukes. Hvis det er en bekymring for mulig høyt kalsiumnivå i kranvannet (hardt vann), anbefales det å bruke flaskevann med lavt innhold av mineraler.

Legen din kan ta regelmessige blodprøver mens du tar Ibandronic Acid Teva. Dette er for å kontrollere at du får riktig mengde legemiddel.

Å ta dette legemidlet

Det er viktig at du tar Ibandronic Acid Teva på riktig tidspunkt og på riktig måte. Dette fordi det kan forårsake irritasjon, betennelse eller sår i spiserøret (øsofagus).

Du kan bidra til at dette ikke skjer ved å gjøre følgende:

- Ta tablettene dine så snart du står opp for dagen, før du inntar dagens første måltid, drikke, andre legemidler eller tilskudd.
- Ta tablettene kun sammen med et fullt glass vann (ca. 200 ml). Ta ikke tablettene dine med noe annen drikke enn vann.
- Svelg tablettene hel. Tabletten skal ikke tygges, suges eller knuses. Tabletten skal ikke oppløses i munnen.
- Etter at tablettene er svelget, vent i minst 30 minutter. Deretter kan du ta mat og drikke, og du kan ta andre legemidler eller tilskudd.
- Når du har tatt tablettene skal du være oppreist (sittende eller stående) i den neste timen (60 minutter) etter at tablettene er svelget. Ellers kan noe av legemidlet sive tilbake i spiserøret.

Hvor mye som skal tas

Normal dosering av Ibandronic Acid Teva er én tablett hver dag. Hvis du har moderate nyreproblemer, kan legen din redusere dosen din til én tablett annenhver dag. Hvis du har alvorlige nyreproblemer, kan legen din redusere dosen din til én tablett hver uke.

Dersom du tar for mye av Ibandronic Acid Teva

Hvis du tar for mange tabletter, snakk med en lege eller reis til sykehus med en gang. Drikk et fullt glass med melk før du reiser. Ikke prøv å kaste opp. Ikke legg deg ned.

Dersom du har glemt å ta Ibandronic Acid Teva

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Hvis du tar en tablett hver dag, hopp helt over den glemte dosen. Fortsett som vanlig den neste dagen. Hvis du tar en tablett annenhver dag eller en gang i uken, kontakt lege eller apotek for råd.

Dersom du slutter å ta Ibandronic Acid Teva

Fortsett å ta Ibandronic Acid Teva så lenge som legen din forteller deg å gjøre det. Dette er fordi legemidlet bare vil virke hvis du tar det hele tiden.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Snakk med sykepleier eller lege umiddelbart hvis du merker noen av følgende alvorlige bivirkninger – du kan ha behov for rask medisinsk behandling:

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 pasienter):

- sykdomsfølelse, halsbrann og ubehag ved svelging (beten nelse i spiserøret)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 pasienter):

- kraftige magesmerter. Dette kan være et tegn på et sår i den første delen av tarmen (tolvfingerarmen) som blør, eller at magen din er betent (gastritt)

Sjeldne (kan forekomme hos færre enn 1 av 1000 pasienter):

- smerte eller betennelse i øyet
- smerter, svakhet eller ubehag i låret, hoften eller lysken siden dette kan være tidlige tegn på et mulig lårbeinsbrudd.

Svært sjeldne (kan forekomme hos færre enn 1 av 10 000 pasienter)

- smerte eller sår i munn eller kjeve. Du kan ha tidlige tegn på alvorlige problemer i kjeven (nekrose [dødt benvev] i kjevebenet).
- snakk med legen din dersom du har smerter i øret, pussdannelse fra øret, og/eller en infeksjon i øret. Dette kan være tegn på benskade i øret.
- kløe, opphovning av ansikt, lepper, tunge eller hals, med pusteproblemer. Du kan ha fått en alvorlig, potensielt livstruende allergisk reaksjon.
- alvorlige hudreaksjoner

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- astmaanfall

Andre mulige bivirkninger

Vanlige (kan forekomme hos færre enn 1 av 10 pasienter):

- magesmerter, fordøyelsesproblemer
- lave nivåer av kalsium i blodet

- svakhet.

Mindre vanlige (kan forekomme hos færre enn 1 av 100 pasienter):

- brystmerter
- kløende eller nummen hud (parestesi)
- influensaliknende symptomer, føle generell uvelhet eller smerte
- munntørrhet, rar smak i munnen eller svelgeproblemer
- anemi (blodfattig)
- høye nivåer av urea eller høye nivåer av paratyroidhormon i blodet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Ibandronic Acid Teva

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og på blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ibandronic Acid Teva

Virkestoff er ibandronsyre.

- Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg ibandronsyre (som natrium monohydrat).

Andre innholdsstoffer er:

- tablettkjerne: mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon K-30, krysspovidon (type A), kolloidal vannfri silika, stearinsyre
- tablettedrasjering: titandioksid (E171), hypromellose, makrogol 400, polysorbat 80.

Hvordan Ibandronic Acid Teva ser ut og innholdet i pakningen

- Ibandronic Acid Teva filmdrasjerte tabletter er hvite, bikonvekse, kapselformede, merket med "50" på en side og glatt på den andre.
- Ibandronic Acid Teva er tilgjengelig i blisterpakninger (PVC/Aclar/PVC – Aluminium) i kartonger á 28 eller 84 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Tilvirker:

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

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

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Tel: +48 223459300

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Ibandronic Acid Teva 150 mg tabletter, filmdrasjerte ibandronsyre

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ibandronic Acid Teva er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ibandronic Acid Teva
3. Hvordan du bruker Ibandronic Acid Teva
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ibandronic Acid Teva
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ibandronic Acid Teva er og hva det brukes mot

Ibandronic Acid Teva tilhører en gruppe legemidler som kalles bisfosfonater. Legemidlet inneholder det aktive stoffet ibandronsyre. Ibandronic Acid Teva kan reversere bentap ved å stoppe ytterligere bentap og øke benmassen hos de fleste kvinner som bruker det, selv om de ikke selv kan se eller føle en forskjell. Ibandronic Acid Teva kan medvirke til å redusere risiko for benbrudd (frakturer). Denne reduksjonen i benbrudd er påvist for ryggraden, men ikke for hoften.

Ibandronic Acid Teva er forskrevet til deg for behandling av benskjørhet (osteoporose) etter overgangsalderen fordi du har en økt risiko for brudd. Benskjørhet er svinn og skjørhet i benvevet, noe som er vanlig hos kvinner etter overgangsalderen. I overgangsalderen slutter kvinnens eggstokker å produsere det kvinnelige hormonet østrogen, som hjelper til å opprettholde et friskt skjelett.

Jo tidligere en kvinne når overgangsalderen, desto større er risikoen for brudd ved benskjørhet.

Andre faktorer som kan øke risikoen for brudd er:

- ikke tilstrekkelig med kalsium og vitamin D i kosten
- røyking, eller for mye alkohol
- ikke tilstrekkelig spasing eller annen mosjon
- andre familiemedlemmer med benskjørhet

En sunn livsstil vil også hjelpe deg til å få mer utbytte av behandlingen din. Dette inkluderer

- å spise en balansert kost, rik på kalsium og vitamin D,
- gå turer eller foreta annen mosjon,
- ikke røyke og ikke drikke for mye alkohol.

2. Hva du må vite før du bruker Ibandronic Acid Teva

Bruk ikke Ibandronic Acid Teva

- dersom du er allergisk overfor ibandronsyre eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

- hvis du har visse problemer med spiserøret (øsofagus) slik som innsnevring eller svelgeproblemer
- hvis du ikke kan stå eller sitte oppreist i minst én time (60 minutter) av gangen
- **hvis du har, eller tidligere har hatt lavt innhold av kalsium i blodet.** Kontakt legen.

Advarsler og forsiktighetsregler

Etter markedsføring har en bivirkning som kalles osteonekrose i kjeven (ONJ) (benskade i kjeven) blitt rapportert svært sjelden hos pasienter som får Ibandronic Acid Teva for benskjørhet. ONJ kan også oppstå etter at behandlingen er avsluttet.

Det er viktig å forsøke å hindre utvikling av ONJ siden det er en smertefull tilstand som kan være vanskelig å behandle. For å redusere risikoen for å utvikle osteonekrose i kjeven, er det noen forholdsregler du bør ta.

Før du begynner behandlingen, fortell din lege/sykepleier (helsepersonell) dersom:

- du har problemer med munnen eller tennene som dårlig tannhelse, tannkjøttsykdom, eller det er planlagt tanntrekkingdu ikke rutinemessig går til tannlegen eller det er lenge siden du har vært hos tannlegendu er en røyker (da dette kan øke risikoen for tannproblemer)du tidligere har vært behandlet med et bisfosfonat (brukt til å behandle eller forebygge skjelettlidelser)du bruker legemidler kalt kortikosteroider (for eksempel prednisolon eller deksametason)du har kreft.

Legen din kan be deg om å ta en tannundersøkelse før du starter behandling med Ibandronic Acid Teva.

Under behandlingen bør du opprettholde god munnhygiene (inkludert regelmessig pussing av tennene) og ha rutinemessige undersøkelser hos tannlegen. Hvis du bruker tannproteser, må du sørge for at disse er riktig tilpasset. Hvis du er under tannbehandling eller skal gjennomgå tannkirurgi (f.eks. tanntrekking), informer legen din om din tannbehandling og fortell tannlegen at du blir behandlet med Ibandronic Acid Teva.

Ta kontakt med din lege og tannlege umiddelbart hvis du opplever problemer med munnen eller tennene som for eksempel løse tenner, smerte eller hevelse, eller sår som ikke gror eller pussdannelse, da dette kan være tegn på osteonekrose i kjeven.

Noen personer må vise spesiell forsiktighet når de tar Ibandronic Acid Teva. Snakk med legen din før du tar Ibandronic Acid Teva:

- dersom du har forstyrrelser i mineralstoffskiftet (slik som vitamin D mangel),
- dersom nyrene dine ikke fungerer normalt,
- dersom du har svelge- eller fordøyelsesproblemer

Irritasjon, betennelse eller sår i spiserøret kan oppstå, ofte med symptomer som kraftig brystsmerte, kraftige smerter etter svelging av mat og/eller drikke, sterk kvalme eller oppkast, spesielt dersom du ikke drikker et fullt glass vann sammen med Ibandronic Acid Teva og/eller dersom du legger deg ned innen én time etter at du har tatt Ibandronic Acid Teva. Dersom du utvikler slike symptomer, skal du slutte å ta Ibandronic Acid Teva og kontakte lege umiddelbart (se punkt 3).

Barn og ungdom

Ibandronic Acid Teva skal ikke brukes til barn eller ungdom under 18 år

Andre legemidler og Ibandronic Acid Teva

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Spesielt:

- **Tilskudd som inneholder kalsium, magnesium, jern eller aluminium**, fordi det kan påvirke effekten av Ibandronic Acid Teva.
- Acetylsalisylsyre og andre ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) (inkludert ibuprofen, diklofenaknatrium og naproksen) kan irritere mave og tarm. Ibandronic Acid Teva kan også gjøre dette. Så vær spesielt forsiktig hvis du tar smertestillende eller

betennelsesdempende (antiinflammatoriske) midler, når du samtidig bruker Ibandronic Acid Teva.

Etter at du har svelget din månedlige Ibandronic Acid Teva tablett, **vent i en time før du tar noen andre legemidler**, det gjelder også midler mot dårlig fordøyelse, kalsiumtilskudd eller vitaminer.

Ibandronic Acid Teva sammen med mat og drikke

Ikke ta Ibandronic Acid Teva sammen med mat. Ibandronic Acid Teva er mindre effektivt når det tas sammen med mat.

Du kan drikke vann, men ikke annen drikke.

Etter at du har tatt Ibandronic Acid Teva, må du vente i 1 time før du inntar dagens første måltid og ytterligere drikke. (se avsnitt 3. Hvordan du bruker Ibandronic Acid Teva).

Graviditet og amming

Ibandronic Acid Teva skal kun brukes av kvinner etter overgangsalderen (postmenopausale kvinner) og må ikke brukes av kvinner som fortsatt kan få barn.

Bruk ikke Ibandronic Acid Teva hvis du er gravid eller ammer.
Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan kjøre bil og bruke maskiner da det er forventet at Ibandronic Acid Teva ikke har noen påvirkning eller ubetydelig påvirkning av din evne til å kjøre bil og bruke maskiner.

Ibandronic Acid Teva inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per filmdrasjerte tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Ibandronic Acid Teva

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den vanlige dosen med Ibandronic Acid Teva er én tablett én gang i måneden.

Når du tar din månedlige tablett

Det er viktig å følge disse anvisningene nøye. De er laget for at din Ibandronic Acid Teva tablett skal nå magen din raskt, slik at sjansen for å irritere spiserøret blir minst mulig.

- **Ta én Ibandronic Acid Teva 150 mg tablett én gang i måneden.**
- **Velg en dag i måneden** som du lett vil huske. Du kan velge enten den samme datoen (som den 1. i hver måned) eller den samme dagen (som den første søndagen i hver måned) for å ta din Ibandronic Acid Teva tablett. Velg datoen som passer din rutine best.
- Ta din Ibandronic Acid Teva tablett **minst 6 timer etter at du sist spiste noe eller drakk noe**, bortsett fra vann.
- Ta din Ibandronic Acid Teva-tablett
 - **etter at du har stått opp for dagen**, og
 - **før du har spist eller drukket noe** (tas på tom mage)
- **Svelg tablettene med et fullt glass vann** (minst 180 ml).

Ta ikke tablettene din med vann med høy konsentrasjon av kalsium, fruktjuice eller annen drikke. Hvis det kan være for høyt kalsiumnivå i kranvannet (hardt vann), anbefales det å bruke flaskevann med lavt innhold av mineraler.

- **Svelg tablettene hel** - Ikke tygg den, ikke knus den, ikke la den oppløses i munnen din.
- **I løpet av den neste timen (60 minutter)** etter at du har tatt tablettene
 - **ikke legg deg ned**; hvis du ikke forblir oppreist (stående eller sittende), kan noe av medisinen lekke tilbake i spiserøret ditt



- **ikke spis noe**



- **ikke drikk noe** (unntatt vann hvis du trenger det)
- **ikke ta andre medisiner**
- Etter at du har ventet en time, kan du innta dagens første måltid og drikke. Når du har spist, er det i orden å legge seg ned hvis du ønsker det, og du kan ta annen medisin hvis du trenger det.

Fortsett å ta Ibandronic Acid Teva

Det er viktig at du fortsetter å ta Ibandronic Acid Teva hver måned, så lenge legen din forskriver det til deg. Etter 5 års bruk med Ibandronic Acid Teva, vennligst rådfør deg med legen din om du skal fortsette å bruke Ibandronic Acid Teva.

Dersom du tar for mye av Ibandronic Acid Teva

Hvis du ved en feil tar mer enn én tablett, **drikk et fullt glass melk og kontakt lege med én gang.**

Ikke prøv å kaste opp og ikke legg deg ned – det kan føre til at Ibandronic Acid Teva irriterer spiserøret.

Dersom du har glemt å ta Ibandronic Acid Teva

- Hvis du glemmer å ta tablettene om morgenen den dagen du har valgt, **ikke ta en tablett senere på dagen.**

Se heller i kalenderen og finn ut når din neste planlagte dose er:

- **Dersom du har glemt å ta tablettene den dagen du har valgt og det bare er 1 til 7 dager til din neste planlagte dose...**

Ta aldri to Ibandronic Acid Teva-tabletter samme uke.

Du bør vente med å ta tablettene til neste planlagte doseringsdag og ta den som normalt. Fortsett deretter å ta én tablett én gang i måneden på de dagene du har planlagt og markert i din kalender.

- **Dersom du har glemt å ta tablettene den dagen du har valgt og det er mer enn 7 dager til din neste planlagte dose...**

Du bør ta en tablett om morgenen den neste dagen etter at du husket det. Fortsett deretter å ta én tablett én gang i måneden på de dagene du har planlagt og markert i din kalender.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Snakk med sykepleier eller lege umiddelbart hvis du merker noen av følgende alvorlige bivirkninger – du kan ha behov for rask medisinsk behandling:

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- kraftig smerte i brystet, kraftig smerte etter svelging av mat og drikke, kraftig kvalme, eller oppkast, problemer med å svelge. Du kan ha fått en alvorlig betennelse i spiserøret, muligens med sår eller innsnevring i spiserøret

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- kløe, opphovning av ansikt, lepper, tunge eller hals, med pusteproblemer
- vedvarende smerte og betennelse i øyet
- ny smerte, svakhet eller ubehag i låret, hoften eller lysken. Du kan ha tidlige tegn på et mulig uvanlig brudd i lårbenet

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

- smerte eller sår i munn eller kjeve. Du kan ha tidlige tegn på alvorlige problemer i kjeven (nekrose [dødt benvev] i kjevebenet)
- snakk med legen din dersom du har smerter i øret, pussdannelse fra øret, og/eller en infeksjon i øret. Dette kan være tegn på benskade i øret.
- alvorlig, potensiell livstruende allergisk reaksjon
- alvorlige hudreaksjoner

Andre mulige bivirkninger

Vanlige (kan forekomme hos færre enn 1 av 10 pasienter):

- hodepine
- halsbrann, ubehag ved svelging, magesmerter (kan være på grunn av betennelse i magen), fordøyelsesproblemer, kvalme, diaré
- muskelkramper, stivhet i ledd og kropp
- influensalignende symptomer, inkludert feber, skjelving og hutring, følelse av ubehag, skjelettsmerter og verking i muskler og ledd. Snakk med sykepleier eller lege hvis noe av dette blir plagsomt eller varer i mer enn et par dager
- utslett

Mindre vanlige (kan forekomme hos færre enn 1 av 100 pasienter):

- svimmelhet
- luft i maven (promping, oppblåsthet)
- ryggmerter
- tretthet og utmattelse
- astmaanfall
- symptomer på lavt kalsiumnivå i blodet (hypokalsemi) inkludert muskelkramper eller spasmer og/eller prikkende følelse i fingrene eller rundt munnen.

Sjeldne (kan forekomme hos færre enn 1 av 1000 pasienter):

- betennelse i tolvfingertarmen (øverste del av tarmen) som fører til magesmerter
- elveblest (utslett)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Ibandronic Acid Teva

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og på blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ibandronic Acid Teva

- Virkestoff er ibandronsyre.
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg ibandronsyre (som natrium monohydrat).
- Andre innholdsstoffer er:
tablettkjerne: mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon K-30, krysspovidon (type A), kolloidal vannfri silika, stearinsyre
tablettedrasjering: titandioksid (E171), hypromellose, makrogol 400, polysorbat 80.

Hvordan Ibandronic Acid Teva ser ut og innholdet i pakningen

Ibandronic Acid Teva filmdrasjerte tabletter er hvite, bikonvekse, kapselformede, merket med "I150" på en side og glatt på den andre.

Ibandronic Acid Teva er tilgjengelig i blisterpakninger (PVC/Aclar/PVC – Aluminium) i kartonger á 1 eller 3 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Tilvirker:

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

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

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Sími: +354 5503300

Tel: +421 257267911

Italia

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.