VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

FOSAVANCE 70 mg/2800 IE tabletter
FOSAVANCE 70 mg/5600 IE tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

FOSAVANCE 70 mg/2800 IE tabletter
Hver tablett innholder 70 mg alendronsyre som (natriumtrihydrat) og 70 mikrogram (2800 IE) kolekalsiferol (vitamin D_3).

Hjelpestoffer med kjent effekt:
Hver tablett inneholder 62 mg laktose (som laktose,vannfri) og 8 mg sukrose.

FOSAVANCE 70 mg/5600 IE tabletter
Hver tablett inneholder 70 mg alendronsyre (som natriumtrihydrat) og 140 mikrogram (5600 IE) kolekalsiferol (vitamin D_3).

Hjelpestoffer med kjent effekt:
Hver tablett inneholder 63 mg laktose (som laktose, vannfri) og 16 mg sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett
FOSAVANCE 70 mg/2800 IE tabletter
Modifisert kapselformete, hvite til off-white tabletter merket med et omriss av et bein på den ene siden og ”710” på den andre.

FOSAVANCE 70 mg/5600 IE tabletter
Modifisert rektangulære, hvite til off-white tabletter merket med et omriss av et bein på den ene siden og ”270” på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

FOSAVANCE er indisert til behandling av postmenopausal osteoporose hos kvinner med risiko for vitamin D-mangel. Den reduserer risikoen for virvel- og hoftefrakturer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er én tablett én gang i uken.

Pasientene må få beskjed om at hvis de glemmer å ta en dose med FOSAVANCE på den dagen i uken de pleier å ta den, bør de ta en tablett om morgenen dagen etter at de kommer på det. De må ikke ta to tabletter på samme dag, men gå tilbake til å ta en tablett i uken slik de opprinnelig pleier på den faste dagen.

På grunn av sykdomsprosessens natur ved osteoporose er FOSAVANCE beregnet til langtidsbruk. Den optimale varigheten av bisfosfonatbehandling ved osteoporose er ikke fastslått. Behovet for

fortsatt behandling bør revurderes jevnlig, basert på individuell nytte-/risikovurdering for FOSAVANCE, spesielt etter bruk i 5 år eller mer.

Pasientene bør få kalsiumtilskudd hvis det daglige inntaket fra maten er utilstrekkelig (se pkt. 4.4). Med tanke på vitamin D-inntak fra vitaminer og mat bør ytterligere vitamin D-tilskudd vurderes på individuelt grunnlag.

FOSAVANCE 70 mg/2800 IE tabletter
Dosering av vitamin D_3 tilsvarende 2800 IE en gang i uken med FOSAVANCE er ikke sammenlignet med dosering av vitamin D tilsvarende 400 IE en gang daglig.

FOSAVANCE 70 mg/5600 IE tabletter
Dosering av vitamin D_3 tilsvarende 5600 IE en gang i uken med FOSAVANCE er ikke sammenlignet med dosering av vitamin D tilsvarende 800 IE en gang daglig.

Eldre
Kliniske studier avdekket ingen aldersrelatert forskjell på virkningen eller sikkerhetsprofilen til alendronat. Det er derfor ikke nødvendig med noen dosejustering for eldre.

Nedsatt nyrefunksjon:
FOSAVANCE anbefales ikke for pasienter med nedsatt nyrefunksjon der kreatininclearance er lavere enn 35 ml/min, på grunn av manglende erfaring. Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med kreatininclearance større enn 35 ml/min.

Pediatrisk populasjon:
Sikkerhet og effekt av FOSAVANCE hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Dette legemidlet bør ikke brukes til barn under 18 år fordi ingen data er tilgjengelig for kombinasjonen alendronsyre/kolekalsiferol. For tiden tilgjengelige data for alendronsyre i den pediatriske populasjonen er beskrevet i pkt. 5.1.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

For å sikre tilstrekkelig absorpsjon av alendronat må følgende gjøres:

FOSAVANCE må svelges kun med vann (ikke mineralvann) minst 30 minutter før dagens første inntak av mat, drikke eller legemidler (inkludert syrenøytraliserende midler, kalsiumtilskudd og vitaminer). Andre drikkevarer (inkludert mineralvann), mat og enkelte legemidler kan redusere absorpsjonen av alendronat (se pkt. 4.5 og 4.8).

Følgende retningslinjer bør følges nøyaktig for å minimalisere risikoen for øsofagal irritasjon og relaterte bivirkninger (se pkt. 4.4):

- FOSAVANCE bør svelges kun med et fullt glass vann (minst 200 ml) med en gang etter at man har stått opp om morgenen.

- FOSAVANCE skal svelges hele. Pasientene bør ikke knuse eller tygge tabletten eller la tabletten løse seg opp i munnen på grunn av fare for ulcerasjon i munnhule og svelg.

- Pasientene bør ikke legge seg ned de første 30 minuttene etter at de har tatt FOSAVANCE og ikke før dagens første måltid er inntatt.

- FOSAVANCE bør ikke tas ved sengetid eller før man står opp.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

- Abnormiteter i spiserøret og andre faktorer som kan forsinke øsofagal tømming, som for eksempel striktur eller akalasi.

- Manglende evne til å stå eller sitte oppreist i minst 30 minutter.

- Hypokalsemi.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Alendronat

Bivirkninger i øvre del av gastrointestinaltrakten
Alendronat kan forårsake lokal irritasjon av slimhinnen i øvre del av gastrointestinaltrakten. Fordi det er fare for forverring av grunnsykdommen, bør det utvises forsiktighet når alendronat blir gitt til pasienter med aktive øvre gastrointestinale problemer, som for eksempel dysfagi, øsofagal lidelse, gastritt, duodenitt, ulcera, eller med nylig (innenfor siste år) alvorlig gastrointestinal sykdom som peptisk ulcus eller aktiv gastrointestinal blødning eller andre kirurgiske inngrep i øvre gastrointestinaltrakt enn pyloroplasti (se pkt. 4.3). Ved forskrivning til pasienter med kjent Barretts øsofagus bør nytte og potensiell risiko knyttet til alendronat vurderes individuelt.

Det er rapportert om øsofagale reaksjoner blant pasienter som tar alendronat (enkelte ganger alvorlige og med sykehusinnleggelse som konsekvens). Eksempler på dette er øsofagitt, øsofagale ulcera og øsofagale erosjoner, i sjeldne tilfeller etterfulgt av øsofagal striktur. Leger bør derfor være oppmerksomme på ethvert tegn eller symptom som kan indikere en eventuell øsofagal reaksjon, og pasientene bør få beskjed om å slutte å ta alendronat og oppsøke lege hvis de får symptomer på øsofagale irritasjoner som dysfagi, smerte ved svelging eller retrosternale smerter eller nyoppstått eller forverret halsbrann (se pkt. 4.8).

Risikoen for alvorlige øsofagale reaksjoner synes å være større for pasienter som ikke tar alendronat som foreskrevet og/eller som fortsetter å ta alendronat etter at de har fått symptomer som kan tyde på øsofagal irritasjon. Det er svært viktig at pasientene både får og forstår alle doseringsanvisningene (se pkt. 4.2). Pasientene bør informeres om at hvis ikke anvisningene følges, kan risikoen for øsofagale problemer øke.

Omfattende kliniske studier med alendronat viste ingen økt risiko, men det har kommet noen få rapporter om gastriske og duodenale ulcera (etter markedsføring). Noen av disse var alvorlige og medførte komplikasjoner (se pkt. 4.8).

Osteonekrose i kjeven
Osteonekrose i kjeven, som generelt ses i sammenheng med tannekstraksjon og/eller lokale infeksjoner (inkludert osteomyelitt), er rapportert hos kreftpasienter som får behandling som primært inneholder intravenøst administrerte bisfosfonater. Mange av disse pasientene fikk også kjemoterapi og kortikosteroider. Osteonekrose i kjeven er også rapportert hos osteoporosepasienter som får orale bisfosfonater.

Følgende risikofaktorer bør overveies når et individs risiko for å utvikle osteonekrose i kjeven skal vurderes:
- bisfosfonatets potens (høyest for zoledronsyre), administrasjonsmåte (se over) og kumulativ dose,
- kreft, kjemoterapi, strålebehandling, kortikosteroider, angiogenesehemmere, røyking,
- tidligere tannsykdom, dårlig munnhygiene, periodontal sykdom, invasive tannprosedyrer og dårlig tilpassede tannproteser.

En tannundersøkelse med egnet preventiv tannlegebehandling bør vurderes før behandling med orale bisfosfonater hos pasienter med dårlig dentalstatus.

Dersom det er mulig, bør disse pasientene unngå invasive tannprosedyrer mens de behandles med bisfosfonater. Tannkirurgi kan forverre situasjonen hos pasienter som utvikler osteonekrose i kjeven mens de behandles med bisfosfonater. Det foreligger ingen data om at pasienter med behov for tannoperasjon får redusert risiko for osteonekrose i kjeven dersom de avslutter behandlingen med bisfosfonater. Behandlingsplanen til hver enkelt pasient bør følge den behandlende leges kliniske vurdering, som er basert på individuell nytte/risiko.

Under bisfosfonatbehandling bør alle pasienter oppmuntres til å opprettholde god munnhygiene, gå til jevnlige tannundersøkelser og å rapportere alle symptomer fra munnen, for eksempel løsning av tenner, smerte eller opphovning.

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 slik som smerte eller væske fra øret eller kroniske infeksjoner i øret.

Muskel-/skjelettsmerte
Bein-, ledd- og/eller muskelsmerter er rapportert hos pasienter som tar bisfosfonater. Erfaringer etter markedsføring viser at disse symptomene sjelden har vært alvorlige og/eller medført tap av arbeidsevne (se pkt. 4.8). Perioden før symptomene inntraff varierte fra en dag til flere måneder etter behandlingsstart. Hos de fleste pasientene opphørte symptomene etter behandlingsstopp. Noen viste tilbakefall av symptomer ved gjenopptatt bruk av samme legemiddel eller andre bisfosfonater.

Atypiske frakturer i lårbeinet
Atypiske subtrokantære 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 frakturene kan oppstå hvor som helst langs lårbeinet fra rett under trochanter minor til rett over den suprakondylære flaten. Disse frakturene inntraff etter lite eller ingen 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. Frakturene er ofte bilaterale; derfor bør lårbein på motsatt side undersøkes hos bisfosfonatbehandlede pasienter som har hatt brudd i lårbeinsskaftet. Det er blitt rapportert at disse frakturene 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.

Atypiske brudd på andre bein
Atypiske brudd på andre bein, som ulna og tibia, er også rapportert hos pasienter som får langtidsbehandling. Som med atypiske lårbensbrudd, oppstår disse bruddene etter minimale eller ingen traumer. Noen pasienter opplever prodromal smerte før de får et fullstendig brudd. Ved ulnabrudd kan dette være assosiert med gjentatt stressbelastning forbundet med langvarig bruk av hjelpemidler til å gå.

Nedsatt nyrefunksjon
FOSAVANCE anbefales ikke for pasienter med nedsatt nyrefunksjon der kreatininclearance er lavere enn 35 ml/min (se pkt. 4.2).

Bein- og mineral-metabolisme
Andre årsaker til osteoporose enn østrogenmangel og alderdom bør tas i betraktning.

Hypokalsemi må korrigeres før man begynner behandlingen med FOSAVANCE (se pkt. 4.3). Andre sykdommer som påvirker mineralmetabolismen (som for eksempel mangel på vitamin D og hypoparathyroidisme) bør også bli effektivt behandlet før behandling med dette legemidlet starter. Innholdet av vitamin D i FOSAVANCE er ikke tilstrekkelig til å korrigere vitamin D-mangel. Hos pasienter med slike sykdommer bør serumkalsium og symptomer på hypokalsemi følges nøye opp under behandlingen med FOSAVANCE.

Fordi alendronat har positiv effekt på økningen av beinmineraler kan det forekomme reduksjoner i serumkalsium og -fosfat, spesielt hos pasienter som får glukokortikoider og som kan ha en redusert kalsiumabsorpsjon. Disse er vanligvis små og asymptomatiske. Det finnes imidlertid enkelte rapporter om tilfeller av symptomatisk hypokalsemi, som av og til har vært alvorlig og ofte har forekommet hos pasienter med predisponerende sykdommer (for eksempel hypoparathyroidisme, vitamin D-mangel og kalsium-malabsorpsjon) (se pkt. 4.8).

Kolekalsiferol
Vitamin D_3 kan øke graden av hyperkalsemi og /eller hyperkalsuri når det gis til pasienter med sykdommer assosiert med uregulert overproduksjon av kalsitriol (for eksempel leukemi, lymfom, sarkoidose). Urin- og serumkalsium bør monitoreres hos disse pasientene.

Pasienter med malabsorpsjon kan ha et mangelfullt opptak av vitamin D_3.

Hjelpestoffer
Dette legemidlet inneholder laktose og sukrose. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med fruktoseintoleranse, galaktoseintoleranse, total laktasemangel, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel, bør ikke ta dette legemidlet.

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Alendronat
Det er sannsynlig at mat og drikke (inklusive mineralvann), kalsiumtilskudd, antacida og enkelte perorale legemidler vil interferere med absorpsjonen av alendronat hvis de blir tatt samtidig. Derfor må pasientene vente minst 30 minutter etter at de har tatt alendronat før de tar noen andre perorale legemidler (se pkt. 4.2 og 5.2).

Siden bruk av ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) er forbundet med gastrointestinal irritasjon, må det utvises forsiktighet når de brukes samtidig med alendronat.

Kolekalsiferol
Olestra, mineraloljer, orlistat og resiner (for eksempel kolestyramin og kolestipol) kan redusere absorpsjonen av vitamin D. Antikonvulsiva, cimetidin og tiazider kan øke nedbrytningen av vitamin D. Ytterligere vitamin D-tilskudd kan vurderes på individuelt grunnlag.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

FOSAVANCE er kun beregnet til bruk hos postmenopausale kvinner og skal derfor ikke brukes under graviditet eller hos ammende kvinner.

Graviditet
Det finnes ingen eller begrenset mengde data angående bruk av alendronat hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet. Alendronat gitt til drektige rotter forårsaket dystoki relatert til hypokalsemi (se pkt. 5.3). Dyrestudier har vist hyperkalsemi og reproduksjonstoksisitet ved høye doser av vitamin D (se pkt. 5.3). FOSAVANCE skal ikke brukes under graviditet.

Amming
Det er ukjent om alendronat/metabolitter går over i morsmelk. En risiko for det nyfødte barnet/spedbarnet kan ikke utelukkes. Kolekalsiferol og noen av dets aktive metabolitter går over i morsmelk. FOSAVANCE skal ikke brukes under amming.

Fertilitet
Bisfosfonater blir inkorporert i beinets matriks, og derifra frigjøres de gradvis i løpet av en periode på år. Mengden bisfosfonat som blir innkorporert i voksent bein, og således mengden som er tilgjengelig for frigjøring tilbake til den systemiske sirkulasjonen, er direkte relatert til dosen og varigheten av bruk av bisfosfonat (se pkt. 5.2). Det er ingen tilgjengelige data på føtal risiko hos mennesker. Det er derimot en teoretisk mulighet for føtal skade, hovedsakelig på skjelett, hvis en kvinne blir gravid etter å ha gjennomført behandling med bisfosfonat. Det er ikke undersøkt hvilken effekt variabler som tid fra avsluttet bisfosfonatbehandling til unnfangelse, type bisfosfonat som ble brukt og administrasjonsmåten (intravenøs versus peroral), har på risikoen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

FOSAVANCE har ingen eller ubetydelig direkte påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter kan oppleve visse bivirkninger (for eksempel tåkesyn, svimmelhet og sterke bein-, muskel- eller leddsmerter (se pkt. 4.8)) som kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
De mest vanlige rapporterte bivirkningene er øvre gastrointestinale bivirkninger som for eksempel abdominale smerter, dyspepsi, øsofagal ulcus, dysfagi, oppblåst mage og sure oppstøt (> 1 %).

Liste over bivirkninger i tabellformat
Det har blitt rapportert om følgende bivirkninger i kliniske studier og/eller etter at alendronat kom på markedet.

Ingen flere bivirkninger er identifisert for kombinasjonen alendronat og kolekalsiferol.

Frekvensen av bivirkningene er definert slik: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000), ukjent frekvens (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	overfølsomhetsreaksjoner inkludert urtikaria og angioødem
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Sjeldne	symptomatisk hypokalsemi, ofte i forbindelse med predisponerende sykdommer[§]
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	hodepine, svimmelhet[†]
	Mindre vanlige	dysgeusi[†]
Øyesykdommer	Mindre vanlige	øyebetennelser (uveitt, skleritt eller episkleritt)
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	vertigo[†]
	Svært sjeldne	osteonekrose i ytre øregang (klasseeffekt for bisfosfonater)
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	abdominale smerter, dyspepsi, forstoppelse, diaré, flatulens, øsofagal ulcus*, dysfagi*, oppblåst mage, sure oppstøt
	Mindre vanlige	kvalme, brekninger, gastritt, øsofagitt*, øsofagale erosjoner*, melena[†]

	Sjeldne	øsofagal striktur*, orofaryngeal ulcerasjon*, øvre gastrointestinale PUBs (perforasjon, ulcera, blødning)[§]
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	alopesi[†], pruritus[†]
	Mindre vanlige	utslett, erytem
	Sjeldne	utslett med lysømfintlighet, alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse[‡]
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	smerter i muskler og skjelett (ben, muskler eller ledd) som enkelte ganger er sterke[†§]
	Vanlige	hovne ledd[†]
	Sjeldne	osteonekrose i kjeven[‡§], atypiske subtrokantære frakturer og frakturer i diafysen i lårbeinet (klassebivirkning for bisfosfonater)
	Ukjent frekvens	atypisk frakturer i andre ben
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	asteni[†], perifert ødem[†]
	Mindre vanlige	forbigående symptomer som en respons i en akutt fase (myalgi, utilpasshet og sjelden feber), spesielt i forbindelse med behandlingsstart[†]

[§] *Se pkt 4.4*
[†] *Frekvensen i kliniske studier var den samme for legemiddel- og placebo gruppen.*
** Se pkt. 4.2 og 4.4*
[‡] *Denne bivirkningen ble identifisert ved hjelp av legemiddelovervåkningssystem etter markedsføring. Frekvensen sjelden ble estimert utfra relevante kliniske studier.*

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Atypiske subtrokantære og diafyseale lårbensfrakturer
Selv om patofysiologien er usikker, tyder konsistent evidens fra epidemiologiske studier på en økt risiko for atypiske subtrokantære og diafyseale lårbensbrudd med langvarig bisfosfonatbehandling for postmenopausal osteoporose, spesielt etter tre til fem års bruk. Den absolutte risikoen for atypiske subtrokantære og diafysiske lange benbrudd (klassebivirkning av bifosfonater) er fortsatt sjelden.

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

Alendronat
Symptomer
Hypokalsemi, hypofosfatemi og øvre gastrointestinale bivirkninger, som for eksempel urolig mage, halsbrann, øsofagitt, gastritt eller ulcus, kan være et resultat av oral overdosering.

Håndtering
Ingen spesifikk informasjon om behandling av overdosering med alendronat er tilgjengelig. Ved overdosering av FOSAVANCE bør melk eller antacida gis for å binde alendronat. På grunn av risikoen for øsofagal irritasjon bør ikke brekninger fremkalles, og pasienten bør bli stående helt oppreist.

Kolekalsiferol
Vitamin D-toksisitet er ikke dokumentert ved kronisk behandling hos generelt friske voksne i doser mindre enn 10 000 IE/døgn. I en klinisk studie hos friske voksne ble det ikke sett hyperkalsuri eller hyperkalsemi ved en døgndose vitamin D_3 på 4000 IE i opp til fem måneder.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Legemidler til behandling av bensykdommer. Bisfosfonater, kombinasjoner. ATC-kode: M05BB03

Virkningsmekanisme

Alendronat
Natriumalendronat er et bisfosfonat som hemmer osteoklastisk beinresorpsjon uten noen direkte virkning på beindannelsen. Prekliniske studier har vist at alendronats foretrukkede lokalisasjon er steder med aktiv resorpsjon. Osteoklastaktiviteten hemmes, men rekruttering eller binding av osteoklastene påvirkes ikke. Bein som dannes under behandling med alendronat, er av vanlig kvalitet.

Kolekalsiferol (vitamin D_3)
Vitamin D_3 blir produsert i huden ved omdanning av 7-dehydrokolesterol til vitamin D_3 ved hjelp av ultrafiolett lys. Når lyseksponeringen er utilstrekkelig, er vitamin D_3 et essensielt næringsstoff. Vitamin D_3 blir omdannet til 25-hydroksyvitamin D_3 i lever og lagres inntil det er behov for det. Omdanning til det aktive kalsium-mobiliserende hormonet 1,25-dihydroksyvitamin D_3 (kalsitriol) i nyrene er strengt regulert. Hovedoppgaven til 1,25-dihydroksyvitamin D_3 er å øke absorpsjon av både kalsium og fosfat i tarmen, i tillegg til å regulere serumkalsium, utskillelse av kalsium og fosfat via nyrene, beindannelse og beinresorpsjon.

Vitamin D_3 er nødvendig for normal beindannelse. Vitamin D-mangel utvikles når både sollyseksponering og vitamin D-inntak via mat er utilstrekkelig. Mangel ses i sammenheng med negativ kalsiumbalanse, beintap og økt risiko for skjelettfrakturer. I alvorlige tilfeller resulterer mangel i sekundær hyperparathyroidisme, hypofosfatemi, proksimal muskelsvakhet og osteomalasi, som igjen kan øke risikoen for fall og frakturer hos osteoporotiske personer. Tillegg av vitamin D reduserer risikoen og de medfølgende konsekvensene.

Osteoporose er definert som beinmineraltetthet (BMD) i rygg eller hofte på 2,5 standardavvik (SD) under gjennomsnittsverdien til en normal ung populasjon eller som et tidligere lavenergibrudd, uavhengig av BMD.

Klinisk effekt og sikkerhet

FOSAVANCE-studier
Effekten av den lavere dosen med FOSAVANCE (alendronat 70 mg/vitamin D_3 2800 IE) på vitamin D-status ble vist i en 15 uker lang multinasjonal studie med 682 osteoporotiske postmenopausale kvinner (25-hydroksyvitamin D i serum ved baseline: gjennomsnitt, 56 nmol/l [22,3 ng/ml], variasjonsbredde 22,5-225 nmol/l [9-90 ng/ml]). Pasientene fikk den laveste styrken (70 mg/2800 IE) FOSAVANCE (n=350) eller FOSAMAX (alendronat) 70 mg (n=332) en gang i uken. Ytterligere tilskudd av vitamin D var ikke tillatt. Etter 15 ukers behandling var gjennomsnittlige serumnivåer av 25-hydroksyvitamin D signifikant høyere (26 %) i FOSAVANCE (70 mg/2800 IE)-

gruppen (56 nmol/l [23 ng/ml]) enn i gruppen som fikk kun alendronat (alendronatgruppen) (46 nmol/l [18,2 ng/ml]. Andelen pasienter med vitamin D-mangel (serum-25-hydroksyvitamin D < 37,5 nmol/l [< 15 ng/ml]) var signifikant redusert med 62,5 % i FOSAVANCE (70 mg/2800 IE)-gruppen sammenlignet med alendronatgruppen (henholdsvis 12 % vs. 32 %) etter uke 15. Andelen pasienter med vitamin D-mangel (serum 25-hydroksyvitamin D < 22,5 nmol/l [< 9 ng/ml]) var signifikant redusert med 92 % i FOSAVANCE (70 mg/2800 IE)-gruppen sammenlignet med alendronatgruppen (henholdsvis 1 % vs. 13 %). I denne studien økte gjennomsnittlig 25-hydroksyvitamin D-nivå hos pasienter med vitamin D-mangel ved baseline (25-hydroksyvitamin D, 22,5 til 37,5 nmol/l [9 til < 15 ng/ml]) fra 30 nmol/l (12,1 ng/ml) til 40 nmol/l (15,9 ng/ml) i uke 15 i FOSAVANCE (70 mg/2800 IE)-gruppen (n=75) og ble redusert fra 30 nmol/l (12,0 ng/ml) ved baseline til 26 nmol/l (10,4 ng/ml) i uke 15 i alendronatgruppen (n=70). Det var ingen forskjell mellom behandlingsgruppene for gjennomsnittlig serumkalsium, serumfosfat eller kalsium målt over 24 timer i urin.

Effekten av den lavere dosen med FOSAVANCE (alendronat 70 mg/vitamin D_3 2800 IE) pluss et tillegg av 2800 IE vitamin D_3, til totalt 5600 IE (mengden av vitamin D_3 i den høyere dosen med FOSAVANCE) en gang i uken, ble vist i en 24 ukers forlengelsesstudie som inkluderte 619 postmenopausale kvinner med osteoporose. Pasienter i gruppen som fikk 2800 IE vitamin D_3, fikk FOSAVANCE (70 mg/vitamin D_3 2800 IE) (n=299), og pasienter i gruppen som fikk 5600 IE vitamin D_3, fikk FOSAVANCE (70 mg/vitamin D_3 2800 IE) pluss ytterligere 2800 IE vitamin D_3(n=309) en gang i uken. Supplerende vitamin D_3 doser ble tillatt. Etter 24 ukers behandling var gjennomsnittlig serumnivå av 25-hydroksyvitamin D signifikant høyere i gruppen som fikk 5600 IE vitamin D_3 (69 nmol/l [27,6 ng/ml] enn i gruppen som fikk 2800 IE vitamin D_3 (64 nmol/l [25,5 ng/ml]. Prosentandelen av pasienter med utilstrekkelig vitamin D var 5,4 % i gruppen som fikk 2800 IE vitamin D_3 versus 3,2 % i gruppen som fikk 5600 IE vitamin D_3 gjennom forlengelsen på 24-uker. Prosentandelen av pasienter med vitamin D-mangel var 0,3 % i gruppen som fikk 2800 IE vitamin D_3 versus null i gruppen som fikk 5600 IE vitamin D_3. Det var ingen forskjeller i gjennomsnittlig serumkalsium, serumfosfat eller 24 timers kalsium i urin mellom behandlingsgruppene. Det var ikke statistisk forskjell i prosentandelen av pasienter med hyperkalsiuri mellom behandlingsgruppene ved slutten av forlengelsen på 24-uker.

Alendronatstudier
Den terapeutiske ekvivalensen til alendronat 70 mg en gang ukentlig (n=519) og alendronat 10 mg daglig (n=370) ble vist i en ettårig multisenter-studie av postmenopausale kvinner med osteoporose. Den gjennomsnittlige økningen fra baseline i lumbal BMD etter ett år var 5,1 % (95 % KI: 4,8, 5,4 %) i gruppen som tok 70 mg en gang i uken, og 5,4 % (95 % KI: 5,0, 5,8 %) i gruppen som tok 10 mg daglig. Den gjennomsnittlige økningen i BMD i gruppen som tok 70 mg en gang i uken og gruppen som tok 10 mg daglig, var i lårhalsen henholdsvis 2,3 % og 2,9 % og i hele hoften 2,9 % og 3,1 %. De to behandlingsgruppene var også like med henblikk på økningen i BMD andre steder i skjelettet.

Virkningen av alendronat på beinmassen og bruddforekomster hos postmenopausale kvinner ble undersøkt i to tidlige effektstudier med lik design (n=994) samt i Fracture Intervention Trial (FIT: n=6459).

I de tidlige effektstudiene var den gjennomsnittlige økningen av BMD med alendronat 10 mg daglig i forhold til placebo etter tre år på 8,8 %, 5,9 % og 7,8 % i henholdsvis ryggsøyle, lårhals og trokanter. Total BMD økte også signifikant. Andelen pasienter behandlet med alendronat og som opplevde ett eller flere virvelbrudd, ble redusert med 48 % sammenlignet med de som ble behandlet med placebo (alendronat 3,2 % vs. placebo 6,2 %). I den toårige forlengelsen av disse studiene fortsatte BMD i ryggsøylen og trokanter å øke, og BMD i lårhalsen og den totale beinmineraltettheten ble opprettholdt.

FIT-studien besto av to placebokontrollerte studier der alendronat ble brukt daglig (5 mg daglig i to år og 10 mg daglig i enten ett eller to tilleggsår):

- FIT 1: En treårig studie med 2027 pasienter som hadde hatt minst ett virvelbrudd (kompresjonsfraktur) før studiestart. I denne studien reduserte alendronat en gang daglig forekomsten av ≥ 1 nye vertebrale brudd med 47 % (alendronat 7,9 % vs. placebo 15,0 %). I

tillegg ble det funnet en statistisk signifikant reduksjon i forekomsten av hoftebrudd (1,1 % vs. 2,2 %, en reduksjon på 51 %).

- FIT 2: En fireårig studie med 4432 pasienter med lav beinmasse, men uten virvelbrudd før studiestart. I denne studien ble det observert en signifikant forskjell i analysen av undergruppen kvinner med osteoporose (37 % av den globale populasjonen som svarer til overnevnte definisjon av osteoporose) i forekomsten av hoftebrudd (alendronat 1,0 % vs. 2,2 %, en reduksjon på 56 %) og i forekomsten av ≥ 1 vertebrale brudd (2,9 % vs. 5,8 %, en reduksjon på 50 %).

Laboratorieverdier
I kliniske studier ble asymptomatiske, milde og forbigående reduksjoner i serumkalsium og -fosfat observert hos henholdsvis cirka 18 % og 10 % av pasientene som tok alendronat 10 mg daglig, mot cirka 12 % og 3 % av dem som tok placebo. Forekomsten av reduksjoner i serumkalsium til < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) og serumfosfat til ≤ 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) var imidlertid lik i de to behandlingsgruppene.

Pediatrisk populasjon
Natirumalendronat har vært undersøkt hos et lite antall pasienter under 18 år med osteogenesis imperfecta. Resultatene er ikke tilstrekkelige til å understøtte bruk av natriumalendronat til pediatriske pasienter med osteogenesis imperfecta.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Alendronat

Absorpsjon
I forhold til en intravenøs referansedose var den gjennomsnittlige perorale biotilgjengeligheten av alendronat hos kvinner 0,64 % for doser fra 5 til 70 mg når legemidlet ble administrert etter en natts faste og to timer før en standardisert frokost. Biotilgjengeligheten ble tilsvarende redusert til 0,46 % og 0,39 % når alendronat ble administrert en time eller en halvtime før en standardisert frokost. I osteoporosestudier var alendronat effektiv ved administrasjon minst 30 minutter før dagens første inntak av mat eller drikke.

Alendronatkomponenten i FOSAVANCE (70 mg/2800 IE) kombinasjonstabletten og FOSAVANCE (70 mg/5600 IE) kombinasjonstabletten er bioekvivalent med alendronat 70 mg-tabletten.

Biotilgjengeligheten var minimal når alendronat ble administrert enten samtidig med eller opptil to timer etter en standardisert frokost. Administrasjon av alendronat samtidig med inntak av kaffe eller appelsinjuice reduserte biotilgjengeligheten med ca. 60 %.

Hos friske førte ikke peroral prednison (20 mg tre ganger daglig i fem dager) til endring i peroral biotilgjengelighet av alendronat av klinisk betydning (en gjennomsnittlig økning fra 20 % til 44 %).

Distribusjon
Studier av rotter viser at alendronat distribueres forbigående til bløtvev etter 1 mg/kg intravenøs administrasjon, men blir deretter raskt redistribuert til bein eller utskilt i urinen. Det gjennomsnittlige distribusjonsvolumet ved steady-state, utenom bein, er minst 28 liter for mennesker. Konsentrasjoner av alendronat i plasma etter terapeutiske perorale doseringer er for lave for analytisk påvisning (<5 ng/ml). Plasmaproteinbinding hos mennesker er ca. 78 %.

Biotransformasjon
Det er ikke vist at alendronat metaboliseres hos dyr eller mennesker.

Eliminasjon
Etter en enkelt intravenøs dose av [^{14}C]alendronat ble ca. 50 % av radioaktiviteten utskilt i urinen innen 72 timer, og lite eller ingen radioaktivitet ble gjenfunnet i feces. Etter en enkelt 10 mg

intravenøs dose var nyreclearance av alendronat 71 ml/min, og systemisk clearance oversteg ikke 200 ml/min. Plasmakonsentrasjoner falt med mer enn 95 % innen seks timer etter intravenøs administrasjon. Terminal halveringstid hos mennesker er beregnet å være mer enn ti år, noe som reflekterer frigjøring av alendronat fra skjelettet. Alendronat blir ikke utskilt gjennom transportsystemene for syrer og baser i nyrene hos rotter, og dermed regner man ikke med at det forstyrrer utskillelsen av andre legemidler i disse systemene hos mennesker.

Kolekalsiferol

Absorpsjon
Etter inntak av FOSAVANCE tabletter 70 mg/2800 IE etter en natts faste og to timer før et måltid, var gjennomsnittsarealet under serum-konsentrasjon-tidskurven ($AUC_{0\text{-}120\ timer}$) for vitamin D_3 (ikke justert for endogene vitamin D_3-nivåer) på 296,4 ng•timer/ml hos friske voksne personer (menn og kvinner). Gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon (C_{maks}) for vitamin D_3 var 5,9 ng/ml, og median tid til maksimal serumkonsentrasjon (T_{maks}) var 12 timer. Biotilgjengeligheten for 2800 IE vitamin D_3 i FOSAVANCE er tilsvarende som for 2800 IE vitamin D_3 gitt alene.

Etter inntak av FOSAVANCE tabletter 70 mg/5600 IE etter en natts faste og to timer før et måltid, var gjennomsnittsarealet under serum-konsentrasjon-tidskurven ($AUC_{0\text{-}80\ timer}$) for vitamin D_3 (ikke justert for endogene vitamin D_3-nivåer), på 490,2 ng•timer/ml hos friske voksne personer (menn og kvinner). Gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon (C_{maks}) for vitamin D_3 var 12,2 ng/ml, og median tid til maksimal serumkonsentrasjon (T_{maks}) var 10,6 timer. Biotilgjengeligheten for 5600 IE vitamin D_3 i FOSAVANCE er tilsvarende som for 5600 IE vitamin D_3 gitt alene.

Distribusjon
Etter absorpsjon går vitamin D_3 over i blodet som del av chylomikroner. Vitamin D_3 distribueres raskt, hovedsakelig til lever, der det metaboliseres til 25-hydroksyvitamin D_3, som utgjør hovedformen ved lagring. Mindre mengder distribueres til fettvev og muskelvev, og lagres der som vitamin D_3 for senere frisetting til sirkulasjonen. Sirkulerende vitamin D_3 er bundet til vitamin D-bindende protein.

Biotransformasjon
Vitamin D_3 blir raskt metabolisert ved hydroksylering i lever til 25-hydroksyvitamin D_3, og deretter videre metabolisert i nyrene til 1,25-dihydroksyvitamin D_3, som er den biologisk aktive formen av vitaminet. Videre hydroksylering skjer før eliminasjon. En liten prosentdel av vitamin D_3 gjennomgår glukuronisering før eliminasjon.

Eliminasjon
Da radioaktivt vitamin D_3 ble gitt til friske personer, var gjennomsnittlig radioaktiv ekskresjon i urin etter 48 timer 2,4 %, og gjennomsnittlig radioaktiv ekskresjon i feces etter 4 dager 4,9 %. I begge tilfeller var den radioaktive ekskresjonen nesten utelukkende i form av metabolitter fra utgangsstoffet. Gjennomsnittlig halveringstid for vitamin D_3 i serum etter en oral dose FOSAVANCE (70 mg/2800 IE) er cirka 24 timer.

Nedsatt nyrefunksjon
Prekliniske studier viser at alendronat som ikke avleires i bein, raskt utskilles i urinen. Det ble ikke funnet bevis på metning av beinopptaket etter kronisk dosering med kumulative intravenøse doser opptil 35 mg/kg hos dyr. Selv om ingen klinisk informasjon er tilgjengelig, er det sannsynlig, slik som hos dyr, at eliminasjonen av alendronat via nyrene vil bli redusert hos pasienter med svekket nyrefunksjon. Derfor kan det forventes en noe større akkumulering av alendronat i bein hos pasienter med svekket nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det har ikke vært gjennomført prekliniske studier med kombinasjonen alendronat og kolekalsiferol.

Alendronat
Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. Studier hos rotter har vist at behandling med alendronat under graviditeten var forbundet med dystoki, som var relatert til hypokalsemi, hos mødrene under fødselen. I studier hvor rotter ble gitt høye doser, ble det sett en økt forekomst av ufullstendig ossifikasjon hos foster. Relevansen i forhold til mennesker er ukjent.

Kolekalsiferol
Reproduksjonstoksisitet er sett i dyrestudier ved doser langt høyere enn terapeutiske doser hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)
Laktose, vannfri
Triglyserider av middels kjedelengde
Gelatin
Krysskarmellosenatrium
Sukrose
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat (E572)
Butylhydroksytoluen (E321)
Modifisert stivelse (mais)
Natriumaluminiumsilikat (E554).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

18 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

FOSAVANCE 70 mg/2800 IE tabletter
Aluminium/aluminiumsblistere i kartonger som inneholder 2, 4, 6, 12 tabletter.

FOSAVANCE 70 mg/5600 IE tabletter
Aluminium/aluminiumsblistere i kartonger som inneholder 2, 4, 6, 12 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

FOSAVANCE 70 mg/2800 IE tabletter
EU/1/05/310/001 – 2 tabletter
EU/1/05/310/002 – 4 tabletter
EU/1/05/310/003 – 6 tabletter
EU/1/05/310/004 – 12 tabletter

FOSAVANCE 70 mg/5600 IE tabletter
EU/1/05/310/006 – 2 tabletter
EU/1/05/310/007 – 4 tabletter
EU/1/05/310/008 – 12 tabletter

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. august 2005
Dato for siste fornyelse: 24. april 2015

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

A. TILVIRKER(E) 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. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN, Haarlem
Nederland

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

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

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 legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR FOSAVANCE 70 mg/2800 IE

1. LEGEMIDLETS NAVN

FOSAVANCE 70 mg/2800 IE tabletter
alendronsyre/kolekalsiferol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder: 70 mg alendronsyre (som natriumtrihydrat) og 70 mikrogram (2800 IE) kolekalsiferol (vitamin D_3).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: laktose og sukrose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

2 tabletter
4 tabletter
6 tabletter
12 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Én gang ukentlig
Til oral bruk.

Ta en tablett en gang i uken.

Marker den ukedagen som passer deg best:
Ma
Ti
On
To
Fr
Lø
Sø

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/310/001 (2 tabletter)
EU/1/05/310/002 (4 tabletter)
EU/1/05/310/003 (6 tabletter)
EU/1/05/310/004 (12 tabletter)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

FOSAVANCE
70 mg
2800 IE

17. UNIK IDENTITET – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. UNIK IDENTITET – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER FOR FOSAVANCE 70 mg/2800 IE

1. LEGEMIDLETS NAVN

FOSAVANCE 70 mg/2800 IE tabletter
alendronsyre/kolekalsiferol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Organon

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR FOSAVANCE 70 mg/5600 IE

1. LEGEMIDLETS NAVN

FOSAVANCE 70 mg/5600 IE tabletter
alendronsyre/kolekalsiferol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder: 70 mg alendronsyre (som natriumtrihydrat) og 140 mikrogram (5600 IE) kolekalsiferol (vitamin D_3).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: laktose og sukrose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

2 tabletter
4 tabletter
12 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Én gang ukentlig.
Til oral bruk.

Ta en tablett en gang i uken.

Marker den ukedagen som passer deg best:
Ma
Ti
On
To
Fr
Lø
Sø

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/310/006 (2 tabletter)
EU/1/05/310/007 (4 tabletter)
EU/1/05/310/008 (12 tabletter)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

FOSAVANCE
70 mg
5600 IE

17. UNIK IDENTITET – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. UNIK IDENTITET – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER FOSAVANCE 70 mg/5600 IE

1. LEGEMIDLETS NAVN

FOSAVANCE 70 mg/5600 IE tabletter
alendronsyre/kolekalsiferol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Organon

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS INNI YTRE EMBALLASJE (KARTONG)

Instruksjonskort

Viktige opplysninger.

Hvordan du tar FOSAVANCE tabletter

1. **Ta én tablett én gang i uken.**
2. **Velg den ukedagen som passer best for deg**. Når du har stått opp på den dagen du har valgt, og før du inntar noen form for mat, drikke eller medisiner, svelger du (ikke knus eller tygg tabletten eller la den oppløse seg i munnen din) en tablett **FOSAVANCE** sammen med et fullt glass vann (ikke mineralvann eller brus).
3. **Fortsett med dine morgenaktiviteter.** Du kan sitte, stå eller gå – bare du holder overkroppen oppreist. Ikke legg deg ned, spis, drikk eller ta andre medisiner før det er gått minst 30 minutter. Ikke legg deg ned før du har spist dagens første måltid.
4. **Husk:** Ta **FOSAVANCE én gang** i uken, på samme ukedag, så lenge som legen din forskriver det.

Hvis du glemmer å ta en dose: Ta bare én **FOSAVANCE** tablett første morgen du husker det. *Ikke ta to tabletter på samme dag.* Fortsett med én tablett én gang i uken på den ukedagen du opprinnelig valgte.

I pakningsvedlegget finner du ytterligere informasjon om hvordan du skal ta **FOSAVANCE.** Les det nøye.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

FOSAVANCE 70 mg/2800 IE tabletter
FOSAVANCE 70 mg/5600 IE tabletter
alendronsyre/kolekalsiferol

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, apotek eller sykepleier 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.
- Det er spesielt viktig å forstå informasjonen i avsnitt 3 før du tar dette legemidlet.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva FOSAVANCE er og hva det brukes mot

Hva er FOSAVANCE?
FOSAVANCE er en tablett som inneholder de to virkestoffene alendronsyre (vanligvis kalt alendronat) og kolekalsiferol som er kjent som vitamin D_3.

Hva er alendronat?
Alendronat tilhører en gruppe ikke-hormonelle legemidler som kalles bisfosfonater. Alendronat hindrer tapet av beinmasse som skjer hos kvinner etter menopausen (overgangsalderen), og hjelper til med å gjenoppbygge beinmassen. Det reduserer risikoen for rygg- og hoftebrudd.

Hva er vitamin D?
Vitamin D er et essensielt næringsstoff som er nødvendig for kalsiumopptak og et sunt skjelett. Kroppen kan bare ta opp kalsium ordentlig fra maten dersom den har nok vitamin D. Svært få matvarer inneholder vitamin D. Den viktigste kilden er eksponering for sommersol som lager vitamin D i huden. Ettersom vi blir eldre lager huden mindre vitamin D. For lite vitamin D kan føre til tap av beinmasse og utvikling av osteoporose. Alvorlig vitamin D-mangel kan forårsake muskelsvakhet som kan medføre fall og økt risiko for beinbrudd.

Hva brukes FOSAVANCE mot?
Legen din har foreskrevet FOSAVANCE til behandling av din osteoporose, og fordi du er i risikosonen for å utvikle vitamin D-mangel. Den reduserer risikoen for brudd i rygg og hofte hos kvinner etter menopausen.

Hva er osteoporose?
Osteoporose (beinskjørhet) gjør at skjelettet blir tynnere og svakere. Det er vanlig hos kvinner etter menopausen (overgangsalderen). Ved menopausen slutter eggstokkene å produsere det kvinnelige kjønnshormonet østrogen, som hjelper til med å holde kvinners skjelett friskt. Resultatet er tap av beinmasse og svakere skjelett. Jo tidligere en kvinne kommer i overgangsalderen, jo større er risikoen for osteoporose.

I den tidlige fasen har osteoporose vanligvis ingen symptomer. Dersom den forblir ubehandlet, kan den imidlertid resultere i beinbrudd. Selv om dette vanligvis er smertefullt, kan brudd i beina i ryggraden oppstå uten at man merker det før det fører til høydetap. Beinbrudd kan inntreffe ved vanlig hverdagslig aktivitet, så som løfting, eller fra en mindre skade som vanligvis ikke ville føre til brudd i normale bein. Beinbrudd skjer vanligvis i hofte, ryggrad eller håndledd, og kan medføre både smerte og betydelige problemer som bøyd kroppsholdning (”pukkelrygg”) og bevegelsestap.

Behandling av osteoporose

I tillegg til behandling med FOSAVANCE, kan legen din foreslå livsstilsendringer som vil kunne hjelpe deg til å bli bedre, slik som:

Røykestopp	Røyking ser ut til å øke hastigheten av beinmassetapet og kan derfor øke risikoen for beinbrudd.
Trening	På samme måte som muskler trenger også bein trening for å holde seg sterke og friske. Snakk med legen din før du starter opp med noe treningsprogram.
Balansert kosthold	Legen din kan gi deg råd om kostholdet ditt, og om du bør ta kosttilskudd.

2. Hva må du vite før du bruker FOSAVANCE

Bruk ikke FOSAVANCE:
- hvis du er allergisk overfor alendronsyre, kolekalsiferol eller noen av innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6),
- hvis du har problemer i spiserøret ditt (øsofagus – røret som forbinder munnen med magen din), slik som innsnevring eller svelgeproblemer,
- hvis du ikke kan stå eller sitte oppreist i minst 30 minutter,
- hvis legen din har sagt at du har lavt innhold av kalsium i blodet.

Hvis du tror noen av disse punktene gjelder for deg, skal du ikke ta tablettene. Snakk med legen din først og følg de rådene du får.

Advarsler og forsiktighetsregler
Snakk med lege eller apotek før du bruker FOSAVANCE hvis:
- du har nyreproblemer,
- du har, eller nylig har hatt svelgeproblemer eller problemer med fordøyelsen,
- legen har fortalt deg at du har Barretts øsofagus (en sykdom knyttet til forandringer i cellene på innsiden av den nederste delen av spiserøret/øsofagus),
- du har blitt fortalt at du har problemer med å ta opp mineraler fra magen eller tarmene dine (malabsorpsjonssyndrom)
- du har dårlig tannhelse, sykdom i tannkjøttet, en planlagt tannoperasjon eller du ikke går til tannlege rutinemessig,
- du har kreft,
- du får kjemoterapi eller strålebehandling,
- du bruker angiogenesehemmere (som for eksempel bevacizumab eller thalidomid) som brukes i behandling av kreft,
- du bruker kortikosteroider (som for eksempel prednison eller deksametason) som brukes i behandling av tilstander som astma, revmatoid artritt (kronisk leddgikt) og alvorlige allergier,
- du røyker eller har røkt (dette kan øke risiko for tannproblemer).

Du kan bli bedt om å gå til tannlege for undersøkelse før du starter behandling med FOSAVANCE.

Det er viktig å opprettholde god munnhygiene under FOSAVANCE-behandling. Du bør gå til tannlege rutinemessig under behandlingen og kontakte legen eller tannlegen dersom du opplever problemer med munnen eller tennene som for eksempel løse tenner, smerte eller opphovning.

Irritasjon, betennelse eller sårdannelse i spiserøret (øsofagus – røret som forbinder munnen din med magen din), ofte med symptomer som brystsmerter, halsbrann eller vanskeligheter eller smerter ved svelging, kan inntreffe, særlig dersom pasienter ikke drikker et fullt glass vann og/eller dersom de legger seg ned mindre enn 30 minutter etter å ha tatt FOSAVANCE. Disse bivirkningene kan forverres hvis pasientene fortsetter å ta FOSAVANCE etter å ha utviklet disse symptomene.

Barn og ungdom
FOSAVANCE skal ikke gis til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og FOSAVANCE
Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er sannsynlig at kalsiumtilskudd, syrenøytraliserende midler og noen legemidler som tas gjennom munnen, vil påvirke opptaket av FOSAVANCE hvis de tas samtidig. Det er derfor viktig at du følger rådene som er gitt i avsnitt 3 og venter i minst 30 minutter før du tar andre typer legemidler eller tilskudd gjennom munnen.

Noen medisiner mot revmatisme eller langvarige smerter, kalt NSAIDs (f.eks.acetylsalisylsyre eller ibuprofen) kan gi fordøyelsesproblemer. Forsiktighet bør derfor utvises når disse legemidlene tas sammen med FOSAVANCE.

Det er sannsynlig at noen legemidler eller tilsetningsstoffer i mat kan hindre vitamin D i FOSAVANCE i å bli tatt opp i kroppen. Dette inkluderer kunstige fetterstatninger, mineraloljer, legemidlet orlistat mot fedme og de kolesterolsenkende legemidlene kolestyramin og kolestipol. Legemidler til bruk ved epilepsi (som fenytoin eller fenobarbital) kan redusere effekten av vitamin D. Ytterligere vitamin D-tilskudd kan vurderes på individuelt grunnlag.

Inntak av FOSAVANCE sammen med mat og drikke
Det er sannsynlig at mat og drikke (inkludert mineralvann og brus) vil gjøre FOSAVANCE mindre effektiv dersom det tas samtidig. Det er derfor viktig at du følger rådene som gis under avsnitt 3. Du må vente minst 30 minutter før du inntar noen form for mat eller drikke, bortsett fra vann.

Graviditet og amming
FOSAVANCE er bare beregnet brukt av kvinner etter overgangsalderen. Du skal ikke ta FOSAVANCE dersom du er eller tror du kan være gravid, eller dersom du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner
Det er rapportert bivirkninger med FOSAVANCE (som for eksempel tåkesyn, svimmelhet og sterke bein-, muskel- eller leddsmerter) som kan påvirke din evne til å kjøre bil eller betjene maskiner. (se avsnitt 4). Hvis du opplever noen av disse bivirkningene, bør du ikke kjøre før du føler deg bedre.

FOSAVANCE inneholder laktose og sukrose.
Hvis legen din har sagt at du har intoleranse overfor noen sukkerarter, bør du kontakte legen før du tar dette legemidlet.

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

3. Hvordan du bruker FOSAVANCE

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

Ta én tablett FOSAVANCE <u>én gang i uken</u>.

Følg anvisningene nedenfor nøye :

1) Velg den ukedagen som passer deg best. Ta en tablett FOSAVANCE på samme ukedag hver uke.

Det er svært viktig at du følger punktene 2), 3), 4) og 5) slik at FOSAVANCE tabletten raskt når frem til magen og reduserer muligheten for irritasjon av spiserøret (øsofagus – røret som forbinder munnen din med magen din).

2) Svelg én hel tablett FOSAVANCE sammen med et fullt glass vann (minst 200 ml) (<u>ikke</u> mineralvann) etter at du har stått opp om morgenen og før du inntar ditt første måltid, drikke eller tar andre legemidler, slik at FOSAVANCE blir tilstrekkelig absorbert
- Skal ikke tas sammen med mineralvann (med eller uten kullsyre)
- Skal ikke tas sammen med kaffe eller te
- Skal ikke tas sammen med juice eller melk

Tabletten skal ikke knuses, tygges eller løses opp i munnen på grunn av muligheten for sårdannelse i munnen.

3) Ikke legg deg ned, men hold deg i oppreist stilling (sitt, stå eller gå) i minst 30 minutter etter at du har svelget FOSAVANCE tabletten. Ikke legg deg ned før du har spist ditt første måltid den dagen.

4) Ikke ta FOSAVANCE ved sengetid eller før du står opp om morgenen.

5) Slutt med FOSAVANCE og kontakt lege hvis du får problemer eller har det vondt når du svelger, eller du får brystsmerter, halsbrann eller forverring av halsbrann.

6) Etter at du har tatt én FOSAVANCE tablett må du vente i 30 minutter før du inntar dagens første måltid, drikke eller andre legemidler. Dette gjelder også syrenøytraliserende midler, kalsiumtabletter og vitaminer. FOSAVANCE virker bare når tabletten tas på tom mage.

Dersom du tar for mye av FOSAVANCE
Hvis du ved en feiltagelse har fått i deg for mange tabletter, drikk et fullt glass med melk og kontakt legen din umiddelbart. Ikke prøv å kaste opp, og ikke legg deg ned.

Dersom du har glemt å ta FOSAVANCE
Hvis du glemmer en dose, så ta én FOSAVANCE tablett om morgenen etter at du husker på det. *Ikke ta to tabletter samme dag.* Fortsett med 1 tablett en gang per uke på den ukedagen du opprinnelig valgte.

Dersom du avbryter behandling med FOSAVANCE
Det er viktig at du tar FOSAVANCE så lenge legen din forskriver legemidlet . Da det er ukjent hvor lenge du skal ta FOSAVANCE, bør du periodevis diskutere behovet for å stå på dette legemidlet med legen din for å avgjøre om FOSAVANCE fortsatt er riktig for deg.

Det ligger et instruksjonskort i kartongen til FOSAVANCE. Dette inneholder viktig informasjon som minner deg på hvordan du skal ta FOSAVANCE.

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.

Kontakt legen din umiddelbart dersom du opplever noen av følgende bivirkninger, som kan være alvorlige, og kan kreve umiddelbar behandling:
Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere):
- halsbrann, vanskeligheter med å svelge, smerter ved svelging, sår i spiserøret (øsofagus – røret som forbinder munnen din med magen din) som kan forårsake brystsmerter, halsbrann eller vanskeligheter eller smerter ved svelging.

- Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 brukere):
- allergiske reaksjoner, slik som elveblest; hevelse i ansikt, lepper, tunge og/eller svelg som kan føre til vanskeligheter med å puste eller svelge; alvorlige hudreaksjoner.
- smerter i munnen og/eller kjeven, opphovning eller sår på innsiden av munnen, nummenhet eller en følelse av tunghet i kjeven eller løsning av en tann. Dette kan være tegn på beinskade i kjeven (osteonekrose) som generelt er sett i sammenheng med forsinket sårtilheling og betennelse, ofte etter tanntrekking. Kontakt legen og tannlegen din dersom du opplever slike symptomer,
- uvanlige brudd i lårbeinet kan oppstå i sjeldne tilfeller, spesielt hos pasienter som har vært behandlet for osteoporose lenge. Ta kontakt med legen din dersom du merker smerter, svakhet eller ubehag i låret, hoften eller lysken siden dette kan være tidlige tegn på et mulig lårbeinsbrudd,
- smerter i bein, muskler og/eller ledd som noen ganger er kraftige.

Ukjent frekvens (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):
- uvanlig brudd på andre steder enn lårbenet.

Andre bivirkninger inkluderer
Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 brukere):
- smerter i bein, muskler og/eller ledd som noen ganger er kraftige

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere):
- hovne ledd
- smerter i buken, ukomfortabel følelse i magen eller raping etter måltid, forstoppelse, full eller oppblåst følelse i magen, diaré, økt luftavgang fra tarmen
- hårtap, kløe
- hodepine, svimmelhet
- tretthet, hovne hender eller bein

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 brukere):
- kvalme, brekninger
- irritasjon eller betennelse i spiserøret (øsofagus – røret som forbinder munnen din med magen din) eller magen
- svart eller tjærelignende avføring
- uklart syn, smerte eller rødhet i øynene
- utslett, rødhet i huden
- forbigående influensalignende symptomer som verkende muskler, generelt dårlig allmenntilstand og noen ganger med feber, vanligvis i begynnelsen av behandlingen

- smaksforstyrrelser

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 brukere):
- symptomer på lavt kalsiuminnhold i blodet, inkludert muskelkramper eller spasmer og/eller prikkende følelse i fingrene eller rundt munnen
- sår i mage eller fordøyelseskanal (noen ganger alvorlig eller med blødning)
- innsnevret spiserør (øsofagus – røret som forbinder munnen din med magen din)
- utslett som blir forverret av sollys
- munnsår

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 brukere):
- 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

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 FOSAVANCE

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter hhv. utløpsdato eller EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevar tablettene i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av FOSAVANCE

Virkestoffene er alendronsyre og kolekalsiferol (vitamin D_3). Hver FOSAVANCE 70 mg/2800 IE tablett inneholder 70 mg alendronsyre (som natriumtrihydrat) og 70 mikrogram (2800 IE) kolekalsiferol (vitamin D_3). Hver FOSAVANCE 70 mg/5600 IE tablett inneholder 70 mg alendronsyre (som natriumtrihydrat) og 140 mikrogram (5600 IE) kolekalsiferol (vitamin D_3).

De andre innholdsstoffene er mikrokrystallinsk cellulose (E460), vannfri laktose (se avsnitt 2), triglyserider av middels kjedelengde, gelatin, krysskarmellosenatrium, sukrose (se avsnitt 2), kolloidal silika, magnesiumstearat (E572), butylhydroksytoluen (E321), modifisert stivelse (mais) og natriumaluminiumsilikat (E554).

Hvordan FOSAVANCE ser ut og innholdet i pakningen

FOSAVANCE 70 mg/2800 IE tabletter er tilgjengelig som modifisert kapselformede, hvite til off-white tabletter merket med et omriss av et bein på den ene siden og ”710” på den andre. FOSAVANCE 70 mg/2800 IE tabletter er tilgjengelig i pakninger som inneholder 2, 4, 6 eller 12 tabletter.

FOSAVANCE 70 mg/5600 IE tabletter er tilgjengelig som modifisert rektangulære, hvite til off-white tabletter merket med et omriss av et bein på den ene siden og ”270” på den andre. FOSAVANCE

70 mg/5600 IE tabletter er tilgjengelig i pakninger som inneholder 2, 4 eller 12 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen
N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland

Tilvirker
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

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

Belgique/Belgique/Belgien
Organon Belgium
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

България
Органон (И.А.) Б.В. - клон България
Тел.: +359 2 806 3030
dpoc.bulgaria@organon.com

Česká republika
Organon Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 233 010 300
dpoc.czech@organon.com

Danmark
Organon Denmark ApS
Tlf: +45 4484 6800
info.denmark@organon.com

Deutschland
Organon Healthcare GmbH
Tel.: 0800 3384 726 (+49 (0) 89 2040022 10)
dpoc.germany@organon.com

Eesti
Organon Pharma B.V. Estonian RO
Tel: +372 66 61 300
dpoc.estonia@organon.com

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +3 0210 80091 11
Mailbox@vianex.gr

Lietuva
Organon Pharma B.V. Lithuania atstovybė
Tel.: +370 52041693
dpoc.lithuania@organon.com

Luxembourg/Luxemburg
Organon Belgium
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

Magyarország
Organon Hungary Kft.
Tel.: +36 1 766 1963
dpoc.hungary@organon.com

Malta
Organon Pharma B.V, Cyprus branch
Tel: +356 2277 8116
dpoc.cyprus@organon.com

Nederland
N.V. Organon
Tel.: 00800 66550123
(+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

Norge
Organon Norway AS
Tlf: +47 24 14 56 60
info.norway@organon.com

Österreich
Organon Healthcare GmbH
Tel: +49 (0) 89 2040022 10
dpoc.austria@organon.com

España
Organon Salud, S.L.
Tel: +34 91 591 12 79
organon_info@organon.com

France
Organon France
Tél: +33 (0) 1 57 77 32 00

Hrvatska
Organon Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 638 4530
dpoc.croatia@organon.com

Ireland
Organon Pharma (Ireland) Limited
Tel: +353 15828260
medinfo.ROI@organon.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Organon Italia S.r.l.
Tel: +39 06 90259059dpoc.italy@organon.com

Κύπρος
Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Τηλ: +357 22866730
dpoc.cyprus@organon.com

Latvija
Ārvalsts komersanta "Organon Pharma B.V." pārstāvniecība
Tel: +371 66968876
dpoc.latvia@organon.com

Polska
Organon Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 105 50 01
organonpolska@organon.com

Portugal
Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: +351 218705500
geral_pt@organon.com

România
Organon Biosciences S.R.L.
Tel: +40 21 527 29 90
dpoc.romania@organon.com

Slovenija
Organon Pharma B.V., Oss, podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 300 10 80
dpoc.slovenia@organon.com

Slovenská republika
Organon Slovakia s. r. o.
Tel: +421 2 44 88 98 88
dpoc.slovakia@organon.com

Suomi/Finland
Organon Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 29 170 3520
dpoc.finland@organon.com

Sverige
Organon Sweden AB
Tel: +46 8 502 597 00
dpoc.sweden@organon.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Organon Pharma (UK) Limited
Tel: +44 (0) 208 159 3593
medicalinformationuk@organon.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/YYYY}>

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.