

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Risedronaat + Calcium/Vitamine D Sandoz 35 mg + 1000 mg / 880 IE filmomhulde tabletten + bruistabletten Combipack

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 35 mg natriumrisedronaat (equivalent aan 32,5 mg risedroninezuur).

Elke bruistablet bevat 2500 mg calciumcarbonaat (equivalent aan 1000 mg calcium) en 22 microgram (880 IE) colecalciferol (vitamine D3).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 114 mg lactose.

Elke bruistablet bevat 376,62 mg lactose, 4,18 mmol (96,12 mg) natrium, 3,68 mg sucrose, 0,73 mg sojaolie en minder dan 10 ppm sulfieten (deel van de stoffen die de sinaasappelsmaak geven).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Ovale, biconvexe, oranje filmomhulde tablet, aan één kant bedrukt met 35.

Bruistabletten:

Cilindrische, witte of gebroken witte bruistabletten die aan beide kanten vlak zijn met een schuine rand.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van postmenopauzale osteoporose, om het risico op wervelfracturen te verlagen. Behandeling van bewezen postmenopauzale osteoporose, om het risico op heupfracturen te verlagen (zie rubriek 5.1). Risedronaat + Calcium/Vitamine D Sandoz is alleen bestemd voor gebruik bij geëvalueerde patiënten bij wie de opgenomen hoeveelheid calcium en vitamine D3 een adequaat supplement vormt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Risedronaat + Calcium/Vitamine D Sandoz is een wekelijkse behandeling met 1 filmomhulde tablet van Risedronaat 35 mg en 6 bruistabletten met calcium/vitamine D3.

Natriumrisedronaat

Dosering

De aanbevolen dosering bij volwassenen is 1 Risedronaat tablet van 35 mg op de eerste dag, gevolgd door 1 calcium/vitamine D3 bruistablet per dag gedurende volgende zes dagen. Die sequentie van 7 dagen wordt elke week herhaald, te beginnen met de Risedronaat 35 mg tablet.

Wijze van toediening

De Risedronaat 35 mg filmomhulde tablet moet elke week op dezelfde dag door de mond worden ingenomen. De absorptie van natriumrisedronaat wordt beïnvloed door voedsel. Om een adequate absorptie te verzekeren moeten de patiënten de tablet risedronaat 35 mg innemen:

- Voor het ontbijt: minstens 30 minuten voor het eerste voedsel, andere geneesmiddelen of drinken (andere drank dan gewoon water) van die dag.

De tablet moet in zijn geheel worden ingeslikt en de patiënt mag er niet op zuigen of op kauwen. Om de transit naar de maag te bevorderen moet de tablet Risedronaat 35 mg in staande of zittende houding worden ingenomen met een vol glas gewoon water (> 120 ml). De eerste 30 minuten na inname van de tablet mogen de patiënten niet gaan liggen (zie rubriek 4.4).

De optimale duur van behandeling met een bisfosfonaat bij osteoporose is niet aangetoond. De noodzaak van verdere behandeling moet periodiek opnieuw worden geëvalueerd op grond van de voordelen en mogelijke risico's van risedronaat bij de individuele patiënte, vooral na een gebruik van 5 jaar of langer.

Speciale populatie

Ouderen

Een aanpassing van de dosering is niet vereist aangezien de biologische beschikbaarheid, de distributie en de eliminatie bij ouderen (> 60 jaar oud) gelijk zijn aan die bij jongere proefpersonen. Dat is ook aangetoond bij hoogbejaarde (75 jaar en ouder) postmenopauzale patiënten.

Nierinsufficiëntie

Aanpassing van de dosering is niet vereist bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. Het gebruik van natriumrisedronaat en calcium/vitamine D3 is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min) (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Pediatische patiënten

Bij gebrek aan voldoende gegevens over de veiligheid en de doeltreffendheid wordt natriumrisedronaat niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar (zie ook rubriek 5.1).

Calciumcarbonaat/vitamine D3:

Dosering

De Calcium/vitamine D3 bruistablet moet 6 dagen per week dagelijks worden ingenomen, te beginnen op de dag na inname van de Risedronaat 35 mg tablet. De bruistablet wordt, opgelost in een glas water, ingenomen.

Als de Risedronaat 35 mg tablet wordt overgeslagen, moeten de patiënten de raad krijgen om de Risedronaat 35 mg tablet de volgende dag 's morgens in te nemen overeenkomstig de toedieningsinstructies. In dit specifieke geval moeten de patiënten dan hun calcium/vitamine D3 bruistablet de volgende dag innemen.

De patiënten moeten weten dat ze de tablet en de bruistablet nooit op dezelfde dag mogen innemen.

Als de calcium/vitamine D3 bruistablet wordt overgeslagen, moet de patiënt de raad krijgen om verder één bruistablet per dag in te nemen te beginnen op de dag dat ze zich herinnert dat ze een dosis heeft vergeten. De patiënt moet weten dat ze geen twee bruistabletten op dezelfde dag mag innemen. Als er op het einde van de weekcyclus nog calcium/vitamine D3 bruistabletten over zijn, moeten die worden weggegooid.

Pediatische patiënten

Calcium/vitamine D3 is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen.

Wijze van toediening

De bruistablet wordt, opgelost in een glas water, ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor natriumrisedronaat, calciumcarbonaat, coledalciferol, soja, pindanootjes of een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Hypocalciëmie (zie rubriek 4.4)
- Hypercalciëmie.
- Hypercalciurie
- Ziekten en/of aandoeningen (zoals langdurige immobilisatie) die gepaard gaan met hypercalciëmie en/of hypercalciurie
- Nefrocalcinose, nefrolithiase
- Zwangerschap en borstvoeding.
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).
- Hypervitaminose D

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Natriumrisedronaat:

Voedsel, drank (behalve gewoon water) en geneesmiddelen die polyvalente kationen (zoals calcium, magnesium, ijzer en aluminium) bevatten, kunnen interfereren met de absorptie van natriumrisedronaat en mogen niet terzelfder tijd worden ingenomen (zie rubriek 4.5). Daarom moet de natriumrisedronaatablet (oranje tablet) minstens 30 minuten voor het eerste voedsel, een ander geneesmiddel of drinken van de dag worden ingenomen (zie rubriek 4.2).

De werkzaamheid van bisfosfonaten bij de behandeling van postmenopauzale osteoporose is gerelateerd aan de aanwezigheid van een lage botdichtheid (BMD) [T-score van de heup of de lumbale wervelkolom $\leq -2,5$ standaarddeviaties (SD)] en/of een bestaande fractuur.

Hoge leeftijd en klinische risicofactoren voor fracturen zijn geen voldoende redenen om behandeling van osteoporose met een bisfosfonaat te starten. De gegevens die de doeltreffendheid van bisfosfonaten zoals natriumrisedronaat bij hoogbejaarde vrouwen (> 80 jaar) ondersteunen, zijn beperkt (zie rubriek 5.1).

Bisfosfonaten zijn in verband gebracht met oesofagitis, gastritis, slokdarmulcera en gastroduodenale ulcera. Daarom is voorzichtigheid geboden bij:

- Bij patiënten met een voorgeschiedenis van slokdarmaandoeningen die de slokdarmtransit of -lediging vertragen, bijv. een strictuur of achalasia;
- Bij patiënten die na inname van de tablet niet minstens 30 minuten overeind kunnen blijven;
- Als risedronaat wordt toegediend aan patiënten met actieve of recente problemen van de slokdarm of het bovenste maag-darmkanaal (zoals een barrettslokdarm).

De voorschrijvende artsen moeten de patiënten uitleggen hoe belangrijk het is om aandacht te besteden aan de toedieningsrichtlijnen en dat ze moeten letten op eventuele tekenen en symptomen van een mogelijke slokdarmreactie. De patiënten moeten de raad krijgen om tijdig een arts te raadplegen als ze symptomen van slokdarmirritatie ontwikkelen zoals dysfagie, pijn bij het slikken, retrosternale pijn en optreden of verergering van pyrosis.

Hypocalciëmie moet worden gecorrigeerd voor de behandeling met Risedronaat + Calcium/Vitamine D Sandoz wordt gestart. Andere stoornissen van het bot-en-mineraalmetabolisme (zoals

bijschildklierdisfunctie, hypovitaminose D) moeten bij de start van de behandeling met Risedronaat + Calcium/Vitamine D Sandoz worden behandeld.

Aseptische necrose van de kaak

Aseptische necrose van de kaak, gewoonlijk in samenhang met een tandextractie en/of een plaatselijke infectie (zoals osteomyelitis), is gemeld bij kankerpatiënten die een behandeling kregen met vooral intraveneus toegediende bisfosfonaten. Veel van die patiënten kregen ook chemotherapie en corticosteroiden. Aseptische necrose van de kaak is ook gemeld bij patiënten met osteoporose die orale bisfosfonaten kregen.

Voor behandeling met bisfosfonaten moet een tandonderzoek met geschikte preventieve tandzorg worden overwogen bij patiënten met concomitante risicofactoren (zoals kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroiden, slechte mondhygiëne).

Tijdens de behandeling moeten die patiënten indien mogelijk invasieve tandprocedures vermijden. Bij patiënten die een aseptische necrose van de kaak ontwikkelen terwijl ze worden behandeld met bisfosfonaten, kan tandheelkunde de aandoening verergeren. Het is niet bekend of stopzetting van een behandeling met bisfosfonaten bij patiënten die tandheelkunde moeten ondergaan, het risico op aseptische necrose van de kaak verlaagt.

De behandelend arts moet klinisch beslissen over het behandelingschema op grond van een evaluatie van de baten en de risico's voor elke patiënt afzonderlijk.

Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang

Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang is gemeld bij gebruik van bisfosfonaten, vooral in samenhang met langdurige behandeling. Mogelijke risicofactoren voor osteonecrose van de uitwendige gehoorgang zijn onder andere gebruik van steroiden en chemotherapie en/of lokale risicofactoren zoals infectie of trauma. Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van osteonecrose van de uitwendige gehoorgang bij patiënten die bisfosfonaten toegediend krijgen en bij wie oorsymptomen waaronder chronische oorinfecties optreden.

Atypische femurfracturen

Atypische subtrochanterische fracturen en fracturen van de femurschacht zijn gemeld bij behandeling met bisfosfonaten, vooral bij patiënten die een langetermijnbehandeling wegens osteoporose kregen. Die dwarse of korte schuine fracturen kunnen om het even waar in het dijbeen optreden van net onder de trochanter minor tot net boven de supracondylaire werving. Die fracturen treden op na een minimaal trauma of zonder trauma en sommige patiënten vertonen dij- of liespijn, met bij beeldvormingsonderzoek vaak tekenen van stressfracturen, weken tot maanden voor ze een volledige femurfractuur vertonen. De fracturen zijn vaak bilateraal; daarom moet het andere dijbeen worden onderzocht bij patiënten die met een bisfosfonaat worden behandeld en die een femurschachtfractuur hebben opgelopen. Slechte heling van die fracturen is ook gemeld. Bij patiënten bij wie een atypische femurfractuur wordt vermoed, moet een stopzetting van de behandeling met het bisfosfonaat worden overwogen op grond van een individuele evaluatie van de risico-batenverhouding bij de patiënte.

Tijdens behandeling met bisfosfonaten moeten de patiënten de raad krijgen om dij-, heup- of liespijn te melden en een patiënte die dergelijke symptomen vertoont, moet worden onderzocht op een onvolledige femurfractuur.

Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie of een voorgeschiedenis van absorptieve of renale hypercalciurie, nefrocalcinose, vorming van nierstenen of hypofosfatemie moeten de nierfunctie en de serum- en urinespiegels van calcium en fosfaat regelmatig worden gecontroleerd.

Calciumcarbonaat/vitamine D3:

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van vitamine D3 bij patiënten met een verminderde nierfunctie en het effect op de calcium- en fosfaatspiegels moet worden gecontroleerd. Er moet rekening worden gehouden met het risico op wekedelenverkalking. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie wordt vitamine D in de vorm

van colecalfierol niet normaal gemetaboliseerd en moet een andere vorm van vitamine D worden gebruikt (zie rubriek 4.3).

Tijdens een langetermijnbehandeling moeten de serumcalciumspiegels en de hoeveelheid calcium in de urine worden gevolgd en moet de nierfunctie worden gecontroleerd door meting van het serumcreatinine. Controle is vooral belangrijk bij oudere patiënten die gelijktijdig worden behandeld met hartglycosiden of diuretica (zie rubriek 4.5) en bij patiënten met een sterke neiging tot steenvorming. De behandeling moet worden verminderd of opgeschort als de urinaire calciumexcretie hoger is dan 7,5 mmol/24 uur (300 mg/24 uur). In geval van hypercalciëmie of tekenen van verminderde nierfunctie moet de behandeling met calcium/vitamine D3 bruistabletten worden stopgezet.

Bij het voorschrijven van andere geneesmiddelen die vitamine D bevatten, moet rekening worden gehouden met de hoeveelheid vitamine D3 in de bruistabletten. Extra doses van calcium of vitamine D moeten onder nauwgezet medisch toezicht worden ingenomen. In dergelijke gevallen is het nodig de serumcalciumspiegels en de calciumexcretie in de urine frequent te controleren.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van calcium/vitamine D3 bruistabletten bij patiënten met sarcoïdose gezien het risico op een verhoogd metabolisme van vitamine D tot zijn actieve metaboliet. Bij die patiënten moeten de serumcalciumspiegels en de urinaire calciumexcretie worden gevolgd.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van calcium/vitamine D3 bruistabletten bij geïmmobiliseerde patiënten met osteoporose gezien het verhoogde risico op hypercalciëmie. De behandeling met calcium/vitamine D3 moet misschien worden stopgezet bij langdurige immobilisatie en mag pas worden hervat als de patiënt weer mobiel is.

Men moet rekening houden met een mogelijk extra inname van calcium en alkalische producten (door de inname van voedingsstoffen, verrijkte voeding of andere geneesmiddelen). Een melk-alkali syndroom (Burnett-syndroom), d.w.z. hypercalciëmie, metabole alkalose, nierfalen en wekdelensvercalcificatie kan optreden als hoge doses calcium gelijktijdig worden genomen met absorbeerbare alkali-middelen (zoals carbonaat).

Er zijn verslagen in de literatuur die verwijzen naar een mogelijk verhoogde absorptie van aluminium met citraatzouten. Bruistabletten met calciumcarbonaat/vitamine D₃ (die citroenzuur bevatten) dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie, vooral bij diegenen die ook aluminiumbevattende preparaten gebruiken.

Hulpstoffen

De bruistabletten met calciumcarbonaat/vitamine D₃

Dit middel bevat sucrose en lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie, fructose-intolerantie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat 96,12 mg natrium per tablet, overeenkomend met 4,8% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat sulfieten. Kan in zeldzame gevallen ernstige overgevoeligheidsreacties en ademhalingsproblemen (bronchospasme) veroorzaken.

Natriumrisedronaat filmomhulde tabletten

Dit middel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Natriumrisedronaat:

Er zijn geen formele interactiestudies uitgevoerd met natriumrisedronaat, maar in klinische studies zijn geen klinisch relevante interacties met andere geneesmiddelen vastgesteld.

Concomitante inname van geneesmiddelen die polyvalente kationen bevatten (bijv. calcium, magnesium, ijzer en aluminium), zal de absorptie van natriumrisedronaat verstoren (zie rubriek 4.4).

Natriumrisedronaat wordt niet systemisch gemetaboliseerd, induceert geen cytochroom P450-enzymen en vertoont een lage eiwitbinding.

In de fase III-studies bij osteoporose waarin natriumrisedronaat dagelijks werd toegediend, werd het gebruik van acetylsalicylzuur of niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen (NSAID's) gemeld door respectievelijk 33% en 45% van de patiënten. In de fase III-studie waarin natriumrisedronaat eenmaal per week werd toegediend, werd het gebruik van acetylsalicylzuur of NSAID's gerapporteerd door respectievelijk 57% en 40% van de patiënten. Bij patiënten die regelmatig acetylsalicylzuur of NSAID's gebruikten (3 of meer dagen per week), was de incidentie van hoge gastro-intestinale bijwerkingen bij de patiënten die met natriumrisedronaat werden behandeld, vergelijkbaar met die bij de controlepatiënten.

Indien gewenst kan natriumrisedronaat samen met oestrogensupplementen worden gebruikt.

Calciumcarbonaat/vitamine D3:

Thiazidediuretica verlagen de excretie van calcium in de urine. Door het verhoogde risico op hypercalciëmie moet het serumcalcium regelmatig worden gecontroleerd tijdens concomitant gebruik van thiazidediuretica.

Systemische corticosteroiden verlagen de calciumabsorptie. Tijdens concomitant gebruik kan het noodzakelijk zijn de dosering van calcium te verhogen.

Calciumcarbonaat kan invloed hebben op de absorptie van concomitant toegediende tetracyclinepreparaten. Daarom moeten tetracyclinepreparaten worden toegediend minstens twee uur vóór of vier tot zes uur na orale inname van calciumcarbonaat/vitamine D3.

Hypercalciëmie kan de toxiciteit van digitalis en andere cardiale glycosiden verhogen (risico op ritmestoornissen) tijdens behandeling met calcium gecombineerd met vitamine D3. Bij dergelijke patiënten moeten het electrocardiogram (ecg) en de serumcalciumspiegels worden gevolgd.

Als bisfosfonaat, natriumfluoride of fluorochinolonen concomitant worden gebruikt, moet dat preparaat worden toegediend minstens drie uur voor de inname van calciumcarbonaat/vitamine D3, aangezien de gastro-intestinale absorptie kan verminderen.

Oxaalzuur (zit in spinazie en rabarber) en fytinezuur (zit in volkoren graanproducten) kunnen de calciumabsorptie remmen door vorming van onoplosbare verbindingen met calciumionen. De patiënt mag geen calciumproducten innemen binnen twee uur na het eten van voedsel met een hoge concentratie oxaalzuur en fytinezuur.

Gelijktijdige behandeling met Orlistat en ionenuitwisselingsharsen zoals cholestyramine of laxermiddelen zoals paraffineolie kan de gastro-intestinale absorptie van vitamine D verminderen.

Gelijktijdige behandeling met rifampicine, fenitoïne of barbituraten kan het effect van vitamine D verminderen door versnelde metabolisering.

Calciumzouten kunnen de absorptie van ijzer, zink of strontiumranelaat verminderen. Daarom dienen ijzer-, zink- of strontiumranelaatpreparaten twee uur voorafgaand aan of twee uur na het calciumpreparaat te worden ingenomen.

Calciumzouten kunnen de absorptie van estramustine of thyreoïdhormonen verminderen. Het wordt aangeraden om dit geneesmiddel twee uur na toediening van producten met estramustine in te nemen. Levothyroxine en calcium dienen met een tussenpoos van minstens vier uur te worden toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Zwangerschap

Natriumrisedronaat:

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van natriumrisedronaat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is onbekend.

Natriumrisedronaat mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Calciumcarbonaat/vitamine D3:

Er zijn geen aanwijzingen dat vitamine D in therapeutische doseringen teratogeen is bij de mens. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken met hoge doses vitamine D. Bij zwangere vrouwen moeten overdoses van calcium en vitamine D worden vermeden omdat een permanente hypercalciëmie bijwerkingen op de zich ontwikkelende foetus kan hebben. Calciumcarbonaat 2500 mg/vitamine D3 880 IE dosis bruistabletten mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Natriumrisedronaat

Dieronderzoek wijst erop dat een kleine hoeveelheid natriumrisedronaat in de moedermelk terechtkomt. Natriumrisedronaat mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Calciumcarbonaat/vitamine D3

Calcium en vitamine D3 komen in de moedermelk terecht. Calciumcarbonaat 2500 mg/vitamine D3 880 IE per dosis bruistabletten mogen niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Natriumrisedronaat

Er zijn geen gegevens over het effect van natriumrisedronaat op de vruchtbaarheid bij mensen beschikbaar. Bij de rat en de hond trad een toxisch effect op de testikels op bij een blootstelling die als hoger wordt beschouwd dan de therapeutische blootstelling bij mensen (zie rubriek 5.3).

Calciumcarbonaat/vitamine D3

Er wordt van een normale endogene concentratie van calcium en vitamine D geen negatief effect op de vruchtbaarheid verwacht.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Risedronaat + Calcium/Vitamine D Sandoz heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Natriumrisedronaat:

Natriumrisedronaat is in klinische fase III-studies onderzocht bij meer dan 15.000 patiënten. De meeste bijwerkingen die in klinische studies zijn waargenomen, waren licht tot matig en noopten gewoonlijk niet tot stopzetting van de behandeling.

Bijwerkingen die werden gerapporteerd in klinische fase III-studies bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose die tot 36 maanden werden behandeld met natriumrisedronaat 5 mg/dag (n = 5.020) of een placebo (n = 5.048), en die mogelijk of waarschijnlijk toe te schrijven waren aan natriumrisedronaat, worden hieronder opgesomd volgens de volgende conventie (de incidentie versus placebo wordt tussen haakjes weergegeven): zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$; $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$; $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: hoofdpijn (1.8% vs. 1.4%)

Oogaandoeningen:

Soms: iritis*

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: constipatie (5,0% vs. 4,8%), dyspepsie (4,5% vs. 4,1%), nausea (4,3% vs. 4,0%), buikpijn (3,5% vs. 3,3%), diarree (3,0% vs. 2,7%)

Soms: gastritis (0,9% vs. 0,7%), oesofagitis (0,9% vs. 0,9%), dysfagie (0,4% vs. 0,2%), duodenitis (0,2% vs. 0,1%), slokdarmulcus (0,2% vs. 0,2%)

Zelden: glossitis ($< 0,1\%$ vs. $0,1\%$), slokdarmstrictuur ($< 0,1\%$ vs. $0,0\%$)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Vaak: pijn in het skeletspierstelsel (2,1% vs. 1,9%)

Onderzoeken

Zelden: abnormale leverfunctietests*

* Geen relevante incidenties in fase III-studie bij osteoporose; frequentie gebaseerd op bijwerkingen/laboratoriumonderzoek/bevindingen bij een nieuwe toediening in vroegere klinische studies.

In een dubbelblinde, multicentrische studie van één jaar waarin risedronaat 5 mg per dag (n = 480) werd vergeleken met natriumrisedronaat 35 mg eenmaal per week (n = 485) bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose, waren de totale veiligheids- en tolerantieprofielen vergelijkbaar. De volgende bijwerkingen die volgens de onderzoekers mogelijk of waarschijnlijk waren toe te schrijven aan het geneesmiddel, werden gemeld (hogere incidentie met risedronaat 35 mg dan met natriumrisedronaat 5 mg): maag-darmstoornis (1,6% vs. 1,0%) en pijn (1,2% vs. 0,8%).

Laboratoriumonderzoeken:

Bij sommige patiënten werd een vroege, voorbijgaande, asymptomatische en lichte daling van de serumconcentraties van calcium en fosfaat waargenomen.

Tijdens de postmarketingervaring zijn de volgende bijwerkingen gemeld:

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Atypische subtrochanterische en femurschachtfracturen (bijwerkingen van de klasse van de bisfosfonaten) (frequentie zeldzaam)

Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatklasse). (frequentie zeer zeldzaam)

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens het postmarketinggebruik (frequentie niet bekend):

Immuunsysteemaandoeningen:

Anafylactische reactie

Oogaandoeningen:

iritis, uveïtis

Lever- en galaandoeningen:

Ernstige leverstoornissen. In de meeste gemelde gevallen werden de patiënten ook behandeld met andere producten die leveraandoeningen kunnen veroorzaken.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Overgevoeligheids- en huidreacties waaronder angio-oedeem, algemene uitslag, urticaria en bulleuze huidreacties, soms ernstig met inbegrip van geïsoleerde meldingen van het stevens-johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse en leukocytoclastische vasculitis.

Haaruitval.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Aseptische necrose van de kaak

Calciumcarbonaat/vitamine D3:

De bijwerkingen worden hieronder opgesomd per de systeem/orgaanklasse en de frequentie, overeenkomstig de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$; $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$; $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Overgevoeligheidsreacties

Zeer zelden: Geïsoleerde gevallen van systemische allergische reacties (anafylactische reactie, oedeem van het gezicht, angio-oedeem) zijn gerapporteerd.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: Hypercalciëmie en hypercalciurie.

Zeer zelden: melk-alkalisyndroom (vaak moeten plassen, aanhoudende hoofdpijn, aanhoudend gebrek aan eetlust, misselijkheid en braken, ongebruikelijke moeheid of slaptte, hypercalciëmie, alkalose en nierinsufficiëntie). Wordt gewoonlijk alleen bij overdosering gezien (zie rubriek 4.9).

Maagdarmstelselaandoeningen

Zelden: Constipatie, flatulentie, nausea, braken, abdominale pijn en diarree.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: Pruritus, huiduitslag en urticaria.

Speciale patiëntengroep

Nierinsufficiëntie

Patiënten met nierinsufficiëntie hebben een verhoogd risico op hyperfosfatemie, nefrolithiase en nefrocalcinose.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Natriumrisedronaat:

Er is geen specifieke informatie over de behandeling van een acute overdosering met natriumrisedronaat.

Na een grote overdosering mag een daling van het serumcalcium worden verwacht. Bij sommige van deze patiënten kunnen ook tekenen en symptomen van hypocalciëmie optreden.

Melk of antacida die magnesium, calcium of aluminium bevatten, moeten worden gegeven om natriumrisedronaat te binden en om de absorptie van natriumrisedronaat te verlagen. Bij een grote overdosering kan een maagspoeling worden overwogen om niet-geabsorbeerd natriumrisedronaat te verwijderen.

Calciumcarbonaat/vitamine D3:

Een overdosering kan leiden tot hypervitaminose, hypercalciurie en hypercalciëmie. Symptomen van hypercalciëmie zijn anorexie, dorst, nausea, braken, constipatie, buikpijn, spierzwakte, vermoeidheid, geestelijke stoornissen, polydipsie, polyurie, botpijn, nefrocalcinose, nierstenen en in ernstige gevallen hartritimestoornissen. Extreme hypercalciëmie kan resulteren in coma en de dood. Blijvend hoge calciumspiegels kunnen leiden tot onomkeerbare nierbeschadiging en verkalkingen van weke delen.

De klachten en symptomen bij het melk-alkalisyndroom zijn vaak moeten plassen, aanhoudende hoofdpijn, aanhoudend gebrek aan eetlust, misselijkheid of braken, ongebruikelijke moeheid of slapte, hypercalciëmie, alkalose en nierinsufficiëntie. Het melk-alkalisyndroom of hypercalciëmie, alkalose en nierinsufficiëntie komt/komen nog steeds voor bij patiënten die een grote hoeveelheid calcium en absorbeerbare alkalische stoffen innemen; het is geen ongebruikelijke oorzaak van hypercalciëmie waarvoor ziekenhuisopname nodig is. Het syndroom is ook gemeld bij patiënten die voor chronische epigastrische klachten met de aanbevolen dosering van een antacidum met calciumcarbonaat werden behandeld en bij een zwangere vrouw die een hoge dosis, maar geen te hoge dosis, calcium (ongeveer 3 g elementair calcium per dag) gebruikte.

De drempelwaarde voor vitamine D-intoxicatie ligt tussen 40.000 en 100.000 IE per dag en voor calciumintoxicatie bij suppletie van meer dan 2000 mg per dag en inname daarvan gedurende verscheidene maanden bij mensen met een normale bijnierschilddrievulfunctie.

Behandeling van hypercalciëmie:

Behandeling is voornamelijk symptomatisch en ondersteunend.

De behandeling met calcium/vitamine D3 bruistabletten moet worden stopgezet. Een behandeling met thiazidediuretica, lithium, vitamine A, vitamine D3 en hartglycosiden moet ook worden stopgezet.

Lediging van de maag bij patiënten met een verminderd bewustzijn. Vochttoediening en naargelang van de ernst geïsoleerde of gecombineerde behandeling met lisdiuretica, bisfosfonaten, calcitonine en corticosteroïden. De serumelektrolyten, de nierfunctie en de diurese moeten worden gecontroleerd. In ernstige gevallen moeten het ecg en de centrale veneuze druk worden gevolgd.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor de behandeling van botziekten, geneesmiddelen die invloed hebben op de structuur en de mineralisatie van het bot, bisfosfonaten, combinaties, ATC-code: M05BB04.

Natriumrisedronaat:

Werkingsmechanisme

Natriumrisedronaat is een pyridinylbisfosfonaat dat zich bindt aan hydroxyapatiet in het bot en de botresorptie door osteoclasten remt. De botturnover vermindert, terwijl de activiteit van de osteoblasten en de botmineralisatie behouden blijven.

Farmacodynamische effecten

In preklinische studies is aangetoond dat natriumrisedronaat een sterke osteoclast- en resorptieremmende activiteit heeft en de botmassa en de biomechanische sterkte van het skelet op een dosisafhankelijke wijze verhoogt. De activiteit van natriumrisedronaat is bevestigd door meting van de biochemische merkers van botturnover in farmacodynamische en klinische studies. Er is een daling van biochemische merkers van de botturnover waargenomen binnen 1 maand en die daling was maximaal na 3-6 maanden. Na 12 maanden waren de biochemische merkers van botturnover even sterk gedaald met natriumrisedronaat 35 mg eenmaal per week als met natriumrisedronaat 5 mg per dag.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Behandeling van postmenopauzale osteoporose:

Risicofactoren van postmenopauzale osteoporose zijn een lage botmassa, een lage botdichtheid, vroege menopauze, een voorgeschiedenis van roken en familiale antecedenten van osteoporose. Het klinische gevolg van osteoporose is het optreden van fracturen. Het risico op fracturen stijgt met het aantal risicofactoren.

In een dubbelblinde, multicentrische studie van één jaar bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose veranderde de gemiddelde botdichtheid (BMD) van de lumbale wervelkolom in dezelfde mate met natriumrisedronaat 35 mg eenmaal per week (n = 485) als met natriumrisedronaat 5 mg per dag (n = 480).

In het klinische programma met natriumrisedronaat eenmaal per dag is het effect van natriumrisedronaat onderzocht op het risico op heup- en wervelfracturen. Deze studies werden uitgevoerd bij vroeg of laat postmenopauzale vrouwen met en zonder fracturen. Dagdoseringen van 2,5 mg en 5 mg werden onderzocht en alle groepen, ook de controlegroepen, kregen calcium en vitamine D (als de initiële spiegels laag waren). Het absolute en het relatieve risico op nieuwe wervel- en heupfracturen werd geraamd door analyse van de tijd tot het eerste evenement.

- Er zijn twee placebogecontroleerde studies (n = 3.661) uitgevoerd bij postmenopauzale vrouwen jonger dan 85 jaar met wervelfracturen. Toediening van natriumrisedronaat 5 mg per dag gedurende 3 jaar verlaagde het risico op nieuwe wervelfracturen in vergelijking met de controlegroep. Bij vrouwen met minstens 2 wervelfracturen of minstens 1 wervelfractuur daalde het relatieve risico met respectievelijk 49% en 41% (incidentie van nieuwe wervelfracturen met natriumrisedronaat respectievelijk 18,1% en 11,3%, en met de placebo 29,0% en 16,3%). Al op het einde van het eerste jaar van behandeling kon een effect van de behandeling worden gezien. Er werden ook gunstige effecten waargenomen bij vrouwen die in het begin van de studie al multiple fracturen vertoonden. Natriumrisedronaat 5 mg per dag verminderde ook de jaarlijkse inkrimping van de lichaamslengte in vergelijking met de controlegroep.

- Twee andere placebogecontroleerde studies werden uitgevoerd bij postmenopauzale vrouwen ouder dan 70 jaar met of zonder wervelfracturen bij het begin van de studie. De studie werd uitgevoerd bij vrouwen van 70-79 jaar met een T-score van de botdichtheid van de femurhals < -3 SD (spreiding van de fabrikant, d.w.z. -2,5 SD bij gebruik van NHANES III) en nog minstens één andere risicofactor. Vrouwen ≥ 80 jaar mochten in de studie worden opgenomen als ze minstens één niet-skeletale risicofactor van heupfractuur of een lage botdichtheid van de femurhals vertoonden. Statistische significantie van de doeltreffendheid van natriumrisedronaat versus placebo werd enkel bereikt als de twee behandelingsgroepen 2,5 mg en 5 mg werden samengevoegd. De volgende resultaten zijn alleen gebaseerd op een a posteriori analyse van subgroepen gedefinieerd door de klinische praktijk en de huidige definities van osteoporose:
 - in de subgroep van patiënten met een T-score van de BMD van de femurhals ≤ -2,5 SD (NHANES III) en minstens één wervelfractuur in het begin van de studie daalde het risico op heupfracturen door toediening van natriumrisedronaat gedurende 3 jaar met 46% in vergelijking met de controlegroep (incidentie van heupfracturen in de samengevoegde natriumrisedronaatgroepen van 2,5 en 5 mg 3,8%, placebo 7.4%);
 - Er zijn aanwijzingen dat de bescherming minder uitgesproken is bij hoogbejaarden (≥ 80 jaar). Dat is mogelijk toe te schrijven aan het feit dat het belang van niet-skeletale risicofactoren voor een heupfractuur toeneemt met de leeftijd.

In deze studies wees een analyse van de secundaire eindpunten op een daling van het risico op nieuwe wervelfracturen bij patiënten met een lage botdichtheid van de femurhals zonder wervelfractuur en bij patiënten met een lage botdichtheid van de femurhals met of zonder wervelfractuur.

- Natriumrisedronaat 5 mg per dag gedurende 3 jaar verhoogde de BMD van de lumbale wervels, de femurhals, de trochanter en de pols en handhaafde de botdichtheid in het midden van de radiusshaft in vergelijking met de controlegroep.
- In een follow-up van één jaar zonder behandeling na drie jaar behandeling met natriumrisedronaat 5 mg per dag verminderde het onderdrukkende effect van natriumrisedronaat op de botturnover snel.
- Botbiopten van postmenopauzale vrouwen die gedurende 2 tot 3 jaar werden behandeld met natriumrisedronaat 5 mg per dag, toonden de verwachte matige daling van de botturnover. Het bot dat tijdens behandeling met natriumrisedronaat was gevormd, vertoonde een normale lamellaire structuur en botmineralisatie. Deze gegevens en de lagere incidentie van aan osteoporose gerelateerde fracturen van de wervels bij vrouwen met osteoporose lijken erop te wijzen dat risedronaat geen schadelijk effect heeft op de kwaliteit van het bot.

Endoscopische bevindingen bij een aantal patiënten met een aantal matige tot ernstige gastro-intestinale klachten in zowel de natriumrisedronaatgroep als de controlegroep wezen niet op aan de behandeling gerelateerde maag-, duodenum- of slokdarmulcera in een van beide groepen, hoewel soms duodenitis werd gezien in de natriumrisedronaatgroep.

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van risedronaatsnatrium werden onderzocht in een 3 jaar durende studie (een één jaar durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicentrische studie met parallelle groepen gevolgd door een open-label behandeling van 2 jaar) bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 4 tot jonger dan 16 jaar met lichte tot matige osteogenesis imperfecta. In deze studie kregen patiënten tussen 10 en 30 kg dagelijks 2,5 mg risedronaat en patiënten boven de 30 kg kregen dagelijks 5 mg risedronaat.

Na beëindiging van de gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase van één jaar werd een statistisch significante stijging van de BMD van de lumbale wervelkolom aangetoond in de risedronaatgroep in vergelijking met de placebogroep. Het aantal patiënten met minstens 1 nieuwe morfometrische (vastgesteld bij röntgenonderzoek) wervelfractuur was echter hoger in de risedronaatgroep dan in de placebogroep. Tijdens de dubbelblinde periode van één jaar was het percentage patiënten met klinische fracturen 30,9% in de risedronaatgroep en 49,0% in de placebogroep.

Tijdens de open periode, waarin alle patiënten risedronaat kregen (maand 12 tot maand 36), werden klinische fracturen gerapporteerd bij 65,3% van de patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd naar de placebogroep, en bij 52,9% van de patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd naar de risedronaatgroep. De resultaten waren onvoldoende om het gebruik van natriumrisedronaat bij pediatrische patiënten met lichte tot matige osteogenesis imperfecta te ondersteunen.

Calciumcarbonaat/vitamine D3:

In geval van calciumtekort ondersteunt de orale inname van calciumsupplementen de remineralisatie van het skelet. Vitamine D3 verhoogt de intestinale absorptie van calcium.

Toediening van calcium en vitamine D3 gaat de stijging van bijschildklierhormoon (PTH) tegen die wordt veroorzaakt door calciumtekort en waardoor de botresorptie toeneemt.

In een klinische studie bij patiënten met vitamine D-deficiëntie die in een instelling verbleven, werd aangetoond dat dagelijkse inname van bruiskorrels met 1000 mg calcium/880 IE colecalciferol gedurende

zes maanden de waarde van de 25-hydroxylmetabool van vitamine D3 normaliseerde en de secundaire hypoparathyreoïdie verminderde.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Natriumrisedronaat:

Absorptie:

De natriumrisedronaat absorptie na een orale dosis verloopt vrij snel ($t_{max} \sim 1$ uur) en hangt niet af van de dosis binnen het onderzochte doseringsbereik (studie met toediening van een enkele dosis, 2,5 tot 30 mg; studies met toediening van meerdere doses, 2,5 tot 5 mg per dag en tot 50 mg per week). De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van de tablet is 0,63% en daalt als natriumrisedronaat samen met voedsel wordt ingenomen. De biologische beschikbaarheid is vergelijkbaar bij mannen en vrouwen.

Distributie:

Het gemiddelde distributievolume in evenwichtstoestand van natriumrisedronaat is 6,3 l/kg bij de mens. De plasma-eiwitbinding is ongeveer 24%.

Biotransformatie:

Er zijn geen aanwijzingen van systemische metabolisatie van natriumrisedronaat.

Eliminatie:

Ongeveer de helft van de geabsorbeerde dosis van natriumrisedronaat wordt binnen 24 uur in de urine uitgescheiden en 85% van een intraveneuze dosis wordt binnen 28 dagen in de urine teruggevonden. De gemiddelde renale klaring is 105 ml/min en de gemiddelde totale klaring is 122 ml/min. Het verschil is waarschijnlijk toe te schrijven aan klaring door adsorptie in het bot. De renale klaring is niet concentratieafhankelijk en er bestaat een lineair verband tussen de renale klaring en de creatinineklaring. Niet-geabsorbeerd natriumrisedronaat wordt in onveranderde vorm in de feces uitgescheiden. Na orale toediening vertoont de curve van de concentratie in de tijd drie eliminatiefasen met een terminale halfwaardetijd van 480 uur.

Speciale populaties

Ouderen

De dosering hoeft niet te worden aangepast.

Gebruikers van acetylsalicylzuur/NSAID's:

Bij patiënten die regelmatig acetylsalicylzuur of NSAID's gebruikten (3 of meer dagen per week), was de incidentie van hoge gastro-intestinale bijwerkingen bij de patiënten die met natriumrisedronaat werden behandeld, vergelijkbaar met die bij de controlepatiënten (zie rubriek 4.5).

Calciumcarbonaat:

Absorptie

Tijdens het oplossen wordt het calciumzout in de bruiskorrels omgezet in calciumcitraat. Calciumcitraat wordt vlot geabsorbeerd, ongeveer 30% tot 40% van de ingenomen dosis.

Distributie en biotransformatie

99% van het calcium in het lichaam is geconcentreerd in de harde structuur van het bot en de tanden. De resterende 1% bevindt zich in de intra- en extracellulaire vloeistof. Ongeveer 50% van de totale hoeveelheid calcium in het bloed is in de fysiologisch actieve geïoniseerde vorm en ongeveer 10% is gecomplexeed met citraat, fosfaat of andere anionen. De resterende 40% is gebonden aan eiwitten, hoofdzakelijk albumine.

Eliminatie

Calcium wordt geëlimineerd via de feces, de urine en het zweet. De renale excretie hangt af van de glomerulaire filtratie en de tubulaire reabsorptie van calcium.

Vitamine D3:

Absorptie

Vitamine D wordt vlot geabsorbeerd in de dunne darm.

Distributie en biotransformatie

Colecalciferol en zijn metabolieten zijn in het bloed gebonden aan een specifieke globuline. Colecalciferol wordt in de lever gehydroxyleerd tot de actieve vorm 25-hydroxycolecalciferol. Die wordt dan verder in de nieren omgezet tot 1,25-dihydroxycolecalciferol. 1,25-dihydroxycolecalciferol is de metaboliet die de calciumabsorptie verhoogt. Niet-gemetaboliseerde vitamine D wordt opgeslagen in vetweefsel en spierweefsels.

Eliminatie

Vitamine D wordt uitgescheiden in de feces en de urine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Natriumrisedronaat:

In toxicologische studies bij ratten en honden zijn dosisafhankelijke toxische effecten op de lever waargenomen, vooral in de vorm van een stijging van de enzymen, met histologische veranderingen bij ratten. De klinische relevantie van deze waarnemingen is niet bekend. Toxische effecten op de teelballen zijn waargenomen bij ratten en honden bij toediening van doses die hoger waren dan de therapeutische blootstelling bij mensen. Bij knaagdieren werden vaak dosisgebonden tekenen van irritatie van de bovenste luchtwegen waargenomen. Soortgelijke effecten zijn gezien met andere bisfosfonaten. In langere studies bij knaagdieren werden ook effecten op de onderste luchtwegen waargenomen, maar het klinische belang van deze waarnemingen is niet duidelijk. In reproductietoxiciteitsstudies zijn bij een blootstelling dicht bij de klinische blootstelling veranderingen van de ossificatie waargenomen in het borstbeen en/of de schedel van foetussen van behandelde ratten en hypocalciëmie en sterfte bij zwangere wijfjesdieren die mochten baren. Er waren geen aanwijzingen van teratogeniciteit bij toediening van 3,2 mg/kg/dag bij ratten en 10 mg/kg/dag bij konijnen, hoewel er maar gegevens zijn over een klein aantal konijnen. Toxiciteit voor de moederdieren verhinderde het testen van hogere doses. In genotoxiciteits- en carcinogeniteitsstudies is geen specifiek risico voor de mens waargenomen.

Calciumcarbonaat/vitamine D3:

Bij gebruik van doses die veel hoger waren dan het humane therapeutische bereik is teratogeniciteit waargenomen in dierstudies (zie rubriek 4.6). Er is geen verdere relevante informatie over de veiligheidsevaluatie buiten wat in andere delen van de SKP wordt vermeld.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Filmomhulde tablet:

Kern van de tablet:

crospovidon
lactosemonohydraat
magnesiumstearaat
microkristallijne cellulose.

Filmomhulling:

hypromellose
macrogol 400
titaandioxide (E 171)
geel ijzeroxide (E 172),
rood ijzeroxide (E 172).

Bruistablet:

watervrij citroenzuur
gelatine

lactosemonohydraat
macrogol 6000
maizetmeel
natriumcyclamaat
natriumwaterstofcarbonaat
povidon K25
natriumsaccharine
gehydrogeneerde sojaolie
sucrose
alfatocoferol
methylcellulose
dimeticon
colloïdaal watervrij silicium
magnesiumstearaat
aromatische stoffen: sinaasappelsapsmaak, PHS-133147 (bevat maltodextrine, stoffen met sinaasappelsmaak, hydroxy-ethylzetmeel, sulfieten en natrium)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Calciumcarbonaat/vitamine D3 bruistabletten

Houdbaarheid na eerste opening: 1 maand

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Risedronaat filmomhulde tabletten: Al/pvc-blisterverpakking

Calciumcarbonaat/vitamine D3 bruistabletten: polypropyleentubes met polyethyleenstop met silicageldroogmiddel

Verpakkingsgrootten:

4 filmomhulde tabletten + 24 (2 x 12) bruistabletten

Eén kartonnen doos bevat zowel de blisterverpakking met filmomhulde tabletten (in een kartonnen doos) als de bruistabletten in tubes voor één maand gebruik

3 x (4 filmomhulde tabletten + 24 (2 x 12) bruistabletten)

Eén kartonnen doos bevat zowel de blisterverpakking met filmomhulde tabletten (in kartonnen dozen) als de bruistabletten in tubes voor drie maanden gebruik

4 x (4 filmomhulde tabletten + 24 (2 x 12) bruistabletten)

Eén kartonnen doos bevat zowel de blisterverpakking met filmomhulde tabletten (in kartonnen dozen) als de bruistabletten in tubes voor vier maanden gebruik

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE421881

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06/2012
Datum van laatste verlenging: 11/11/2017

10 DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 03/2021.