

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ostac 520, filmomhulde tabletten 520 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 filmomhulde tablet bevat 649,7 mg clodronaatdinatrium-tetrahydraat, hetgeen overeenkomt met 520 mg clodronaatdinatrium.

Hulpstoffen met bekend effect: lactosemonohydraat (4,875 mg per filmomhulde tablet);
natrium (3,6 mmol per filmomhulde tablet)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

De tabletten zijn wit, langwerpig en voorzien van een dubbelzijdige breukgleuf, met aan één kant de inscriptie 'E9'.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

1. Vervolgbehandeling van hypercalciëmie ten gevolge van een maligne aandoening na het bereiken van normocalciëmie.
2. Osteolyse als gevolg van botmetastasen bij de ziekte van Kahler.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Clodronaat wordt voornamelijk geëlimineerd via de nieren. Daarom moet voldoende vloeistofinname worden gehandhaafd tijdens de behandeling met clodronaat.

Na het innemen van Ostac 520 moet de patiënt niet gaan liggen, maar rechtop blijven zitten om pijn in de bovenbuik te voorkomen.

Dosering

De gebruikelijke dosering is in het algemeen 2 filmomhulde tabletten (hetgeen overeenkomt met 1.040 mg) per dag.

Echter, indien noodzakelijk mag de dosis verhoogd worden tot een maximum van 4 filmomhulde tabletten per dag (hetgeen overeenkomt met maximaal 2.080 mg).

De duur van de behandeling is afhankelijk van het beloop van de aandoening. In individuele gevallen kan het noodzakelijk zijn om de behandeling met Ostac 520 te herhalen of na een onderbreking opnieuw te starten.

Mocht het serumcalcium tijdens orale therapie opnieuw stijgen, dan kan opnieuw intraveneuze infusie uitgevoerd worden voor een periode van maximaal 10 dagen.

Patiënten met nierfalen

Clodronaat wordt voornamelijk geëlimineerd via de nieren. Clodronaat moet met voorzichtigheid worden gebruikt in patiënten met nierfalen en er moet voldoende vloeistofinname zijn gedurende de clodronaat behandeling.

Het verdient aanbeveling om de dosering clodronaat als volgt te verminderen:

Ernst van nierfalen	Creatinineklaring, ml/min	Dosis
Licht	50-80 ml/min	1040 mg per dag (geen dosisreductie aanbevolen)
Matig	30-50 ml/min	75% van aanbevolen dagelijkse dosis (780 mg)
Ernstig *	< 30 ml/min	50% van aanbevolen dagelijkse dosis (520 mg)

* Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over clodronaat per os bij patiënten met nierfalen met een creatinineklaring lager dan 10 ml/min. Het gebruik moet in dergelijke omstandigheden worden vermeden, tenzij voor een kort gebruik bij zuiver functionele nierinsufficiëntie veroorzaakt door verhoogde serumcalciumspiegels.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Ostac 520 bij kinderen zijn niet vastgesteld.

Ouderen

Er zijn geen speciale aanbevelingen voor de dosering bij ouderen. Aan klinisch onderzoek namen ook patiënten van boven de 65 jaar deel en er werden geen bijwerkingen gemeld die specifiek voor deze leeftijdsgroep gelden.

Wijze van toediening

Een dagelijkse dosis van 1040 mg moet als een enkelvoudige dosis ingenomen worden. Wanneer hogere dagelijkse doses worden gebruikt, moet het deel dat boven 1040 mg ligt, apart (als een tweede dosis) ingenomen worden, zoals hieronder aanbevolen.

De enkelvoudige dagdosis en de eerste dosis van twee dienen bij voorkeur 's morgens op een nuchtere maag met een glas water te worden ingenomen. Gedurende één uur moet de patiënt dan afzien van eten, drinken (tenzij water) en het innemen van andere orale geneesmiddelen.

Wanneer twee doses per dag worden ingenomen, moet de eerste dosis ingenomen worden zoals hierboven aanbevolen. De tweede dosis dient tussen twee maaltijden te worden ingenomen, meer dan twee uur na en één uur vóór eten, drinken (tenzij water) of het innemen van andere orale geneesmiddelen.

Clodronaat mag in geen geval ingenomen worden met melk, voedsel of geneesmiddelen die calcium of andere tweewaardige kationen bevatten, omdat die de absorptie van clodronaat benadelen.

4.3 Contra-indicaties

Ostac 520 mag niet gebruikt worden:

- bij overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- bij gelijktijdige behandeling met andere bisfosfonaten

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Tijdens de behandeling met clodronaat moet een adequate vloeistof inname worden gehandhaafd. Dit is in het bijzonder van belang bij patiënten met hypercalciëmie of nierfalen.

De nierfunctie moet gecontroleerd worden aan de hand van serumcreatinine-, serumcalcium- en serumfosfaatspiegels voorafgaand aan en tijdens de behandeling met clodronaat.

Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van clodronaat bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie dosisaanpassing bij rubriek 4.2: Dosering en wijze van toediening).

Indien hypocalciëmie optreedt dient de dosis verlaagd te worden op grond van de individuele behoefte.

Tijdens klinische onderzoeken hebben zich asymptomatische, reversibele verhogingen van de transaminasewaarden voorgedaan, terwijl er geen veranderingen bij andere leverfunctietesten werden waargenomen. Controle van serumtransaminasen wordt geadviseerd.

Regelmatige controle van lever-, nierfunctie en hematologische parameters dient plaats te vinden tijdens de behandeling met Ostac 520. Tot op heden is geen causale relatie vastgesteld tussen behandeling met clodronaat en het ontstaan van leukemie en leukopenie.

Atypische femurfracturen

Bij behandeling met bisfosfonaten zijn atypische subtrochantere en femurschachtfracturen gemeld, met name bij patiënten die langdurig wegens osteoporose behandeld worden. Deze transversale of korte schuine fracturen kunnen langs het hele femur optreden vanaf direct onder de trochanter minor tot vlak boven de supracondylaire rand. Deze fracturen treden op na minimaal of geen trauma. Sommige patiënten ervaren pijn in de dij of lies, weken tot maanden voor het optreden van een volledige femorale fractuur, vaak samen met kenmerken van stressfracturen bij beeldvormend onderzoek. De fracturen zijn in veel gevallen bilateraal. Daarom moet het contralaterale femur worden onderzocht bij patiënten die met bisfosfonaten worden behandeld en een femurschachtfractuur hebben opgelopen. Ook is slechte genezing van deze fracturen gemeld. Op basis van een individuele inschatting van de voor- en nadelen moet worden overwogen om de bisfosfonaattherapie te staken bij patiënten met verdenking op een atypische femurfractuur tot er een beoordeling is gemaakt van de patiënt.

Patiënten moeten het advies krijgen om tijdens behandeling met bisfosfonaten elke pijn in de dij, heup of lies te melden. Elke patiënt die zich met zulke symptomen aandient, moet worden onderzocht op een onvolledige femurfractuur.

Osteonecrose van de kaak

Osteonecrose van de kaak, in het algemeen samenhangend met het trekken van tanden en/of lokale infectie (inclusief osteomyelitis) is gemeld bij kankerpatiënten met behandelingsschema's met zowel oraal als intraveneus toegediende bisfosfonaten. Veel van deze patiënten kregen ook chemotherapie en corticosteroiden.

Een tandonderzoek met geschikte preventieve tandheelkunde moet overwogen worden vóór de behandeling met bisfosfonaten bij patiënten met bijkomende risicofactoren (bijv. kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroiden, slechte mondhygiëne).

Tijdens de behandeling moeten deze patiënten invasieve tandbehandelingen vermijden. Voor patiënten die osteonecrose van de kaak ontwikkelen tijdens de therapie met bisfosfonaten, kunnen tandheelkundige operaties de klachten verergeren. Voor patiënten waarvoor tandheelkundige operaties noodzakelijk zijn, zijn geen gegevens beschikbaar die aangeven of discontinueren van de behandeling met bisfosfonaten het risico van osteonecrose van de kaak vermindert. De klinische beoordeling door de behandelend arts dient de richtlijn te zijn voor het behandelingsplan van elke patiënt, gebaseerd op een individuele afweging van de voor- en nadelen.

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 steroïden 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.

Irritatie van de bovenste gastro-intestinale mucosa

Oraal toegediende bisfosfonaten kunnen lokale irritatie van de bovenste gastro-intestinale mucosa veroorzaken (zie rubriek 4.8). Vanwege deze mogelijk irriterende effecten en de kans op verslechtering van de onderliggende ziekte, moet voorzichtigheid worden betracht wanneer clodroninezuur wordt gegeven aan patiënten met actieve bovenste gastro-intestinale problemen (bijv. bekende Barrett's oesofagus, dysfagie, andere oesofageale ziektes, gastritis, duodenitis of ulcera).

Bijwerkingen, zoals oesofagitis, oesofageale ulcera en oesofageale erosies, die in sommige gevallen ernstig zijn en ziekenhuisopname vereisen, zelden met bloedingen gevolgd door oesofageale vernauwing of perforatie, zijn gemeld bij patiënten die behandeld worden met orale bisfosfonaten. Het risico op ernstige oesofageale bijwerkingen lijkt groter te zijn bij patiënten die zich niet aan de doseringsinstructies houden en/of die doorgaan met het nemen van orale bisfosfonaten nadat ze symptomen ontwikkelen die kunnen duiden op oesofageale irritatie. Patiënten moeten goed opletten en moeten in staat zijn zich aan de voorgeschreven dosering te houden (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Artsen moeten alert zijn op klachten of symptomen die op een mogelijke oesofageale reactie wijzen en patiënten dienen te worden geïnstrueerd om de behandeling met clodronaat te onderbreken en zij moeten medische hulp zoeken als zij dysfagie, odyndofagie, retrosternale pijn of nieuwe of verergerde pyrosis ontwikkelen.

Hoewel er geen verhoogd risico werd waargenomen in gecontroleerde klinische studies, zijn er post-marketingmeldingen van maag- en duodenale ulcera bij oraal gebruik van bisfosfonaten, waarvan sommigen ernstig en met complicaties.

Hulpstoffen

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat 83,4 mg natrium per filmomhulde tablet, overeenkomend met 4 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van andere bisfosfonaten is gecontra-indiceerd.

Er is gemeld dat clodronaat bij gelijktijdig gebruik van NSAID's, het vaakst met diclofenac, in verband gebracht kan worden met het optreden van nierfunctiestoornissen.

Als gevolg van een verhoogd risico op hypocalciëmie, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van aminoglycosiden. Tevens kan gelijktijdig hypomagnesiëmie optreden.

Er is gemeld dat bij het gelijktijdig gebruik van estramustinefosfaat, de serumconcentratie van estramustinefosfaat toeneemt met maximaal 80%.

Clodronaat vormt slecht oplosbare complexen met tweewaardige kationen en vermindert daarmee aanzienlijk de biologische beschikbaarheid van clodronaat. Daarom mogen tabletten clodronaat niet samen

met voedsel, zoals melk en melkproducten, of geneesmiddelen die tweewaardige kationen bevatten (bijvoorbeeld antacida of ijzerhoudende preparaten) worden ingenomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

In dieronderzoek veroorzaakte clodronaat geen foetale schade, maar hoge doses verminderen de mannelijke fertiliteit. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het effect van clodronaat op de fertiliteit van de mens.

Zwangerschap

Hoewel bij dieren clodronaat door de placentabarrière heen gaat, is het niet bekend of het bij mensen doorgegeven wordt aan de foetus. Verder is het niet bekend of clodronaat foetale schade kan veroorzaken of effect heeft op de menselijke voortplanting. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar van het gebruik van clodronaat door zwangere vrouwen. Het wordt niet aangeraden om Ostac 520 te gebruiken tijdens de zwangerschap en door vruchtbare vrouwen die geen effectieve anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of clodronaat in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Ostac 520.

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

Ostac 520 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerking is diarree. Deze reactie is gewoonlijk mild en komt vaker voor bij hogere doses.

<u>Systeem/orgaan- klassen</u>	<u>Vaak</u> (≥ 1/100 tot < 1/10)	<u>Zelden</u> (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)	<u>Zeer zelden</u> (< 1/10.000)	<u>Niet bekend</u> (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteem- aandoeningen		Allergische reactie	Broncho-constrictie	
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	Hypocalciëmie, asymptomatisch	Hypocalciëmie, symptomatisch, Verhoogde parathyoidhormoon waarde in serum, wat gepaard gaat met een verlaagde calciumwaarde in serum, Alkalische fosfatase in serum verhoogd*		
Maagdarmstelsel- aandoeningen	Misselijkheid [§] , braken [§] en diarree [§]			Irritatie van de bovenste gastro- intestinale mucosa, Oesofagitis, Oesofageale ulcera, Oesofageale erosies, Maag- en duodenale ulcera [#])

<u>Systeem/orgaan- klassen</u>	<u>Vaak</u> (≥ 1/100 tot < 1/10)	<u>Zelden</u> (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)	<u>Zeer zelden</u> (< 1/10.000)	<u>Niet bekend</u> (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde transaminasewaarden gewoonlijk binnen het normale bereik	Verhoogde transaminasewaarden twee maal zo hoog als het normale bereik zonder hiermee samenhangende afwijkende leverfunctie		
Huid- en onderhuidaandoe- ningen		Overgevoeligheids- reactie die zich uit als huidreactie		
Skeletspierstelsel - en bindweefsel- aandoeningen		Atypische subtro- chantere en femurschachtfrac- turen (bijwerking van bisfosfonaatklasse)	Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatklasse)	Osteonecrose van de kaak
Nier- en urine- aandoeningen		Verminderde nierfunctie		
Onderzoeken			Verlaagd serumfosfaat, Verhoogd serum lactaatdehydrogenase	

- * Bij patiënten met metastasen, kan ook het gevolg zijn van lever- en botziekte.
 § gewoonlijk licht van aard
 # waarvan sommigen ernstig en met complicaties

Postmarketingervaringen

- Oogaandoeningen
Tijdens postmarketingervaring met clodronaat werd uveïtis gemeld. De volgende reacties zijn gemeld met andere bifosfonaten: conjunctivitis, episcleritis en scleritis. Conjunctivitis werd bij clodronaat gemeld bij slechts één patiënt die gelijktijdig werd behandeld met een ander bifosfonaat. Tot nog toe zijn episcleritis en scleritis niet gemeld met clodronaat (bijwerking van bisfosfonaatklasse).
- Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Verstoring van de ademhalingsfunctie bij patiënten met aspirinegevoelige astma. Hypersensitiviteitsreacties die zich als ademhalingsstoornis manifesteren.
- Nier- en urine-
aandoeningen
Nierfunctiestoornis (verhoogd serumcreatinine en proteïnurie), ernstige nierbeschadiging met name na snelle intraveneuze infusie van hoge doses.
Op zichzelf staande gevallen van nierfalen, in enkele gevallen met fatale afloop, zijn gemeld met name bij gelijktijdig gebruik van NSAID's, meestal diclofenac.
- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Geïsoleerde gevallen van osteonecrose van de kaak zijn gemeld, voornamelijk bij patiënten die eerder werden behandeld met amino-bifosfonaten als zoledronaat en pamidronaat (zie ook rubriek 4.4). Ernstige bot-, gewrichts- en/of spierpijn is gemeld bij patiënten die clodronaat gebruiken. Deze meldingen zijn echter infrequent en in gerandomiseerde, placebogecontroleerde

studies zijn geen verschillen waargenomen tussen patiënten behandeld met placebo en patiënten behandeld met clodronaat. De aanvang van de symptomen varieerde van enkele dagen tot enige maanden na de start van het gebruik van clodronaat.

Sinds de introductie van het product zijn de volgende reacties gemeld met andere bisfosfonaten (frequentie zelden): Atypische subtrochantere en femurschachtfracturen. Tot op heden zijn deze reacties niet gemeld met Ostac (bijwerking van bisfosfonaatklasse) (zie ook rubriek 4.4).

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

- Symptomen
Bij acute overdosis kunnen misselijkheid en braken verwacht worden.
Hypocalciëmie kan ontstaan na inname van een grote hoeveelheid van het geneesmiddel als gevolg van haar calcium-complexvormende werking.
Bij hoge intraveneuze doses clodronaat werden verhoogde hoeveelheden creatinine in het serum en functiestoornissen van de nieren gemeld. Na accidentele inname van 20.000 mg (50 x 400 mg) clodronaat werd één geval van totaal nierfalen en leverbeschadiging gemeld.
- Behandeling
De behandeling van een overdosering moet symptomatisch gebeuren. Adequate hydratatie moet gegarandeerd worden, en de nier- en leverfunctie en het calciumgehalte in het serum moeten gevolgd worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: bisfosfonaten, ATC-code: M05BA02

Bisfosfonaten zijn structuuranaloga van anorganisch pyrofosfaat die bestand zijn tegen enzymatische en chemische afbraak. Bisfosfonaten hebben een hoge bindingsaffiniteit voor calcium en worden daarom selectief op mineraaloppervlakken van bot geadsorbeerd. Tijdens het remodeleringsproces van bot worden ze opgenomen door osteoclasten en zorgen ze uiteindelijk voor een vermindering van de botafbraak.

Clodronaatdinatrium is een niet-amino-bisfosfonaat. Het vervangt een functionele fosfaatgroep, waardoor niet-hydrolyseerbare analoga van adenosinetriofosfaat (ATP) in de osteoclasten ontstaan. Dit proces verlaagt de energielevering aan de osteoclast en leidt tot een verminderde activiteit. Het kan ook apoptose van osteoclasten in gang zetten.

Clodronaat remt de osteolyse zowel *in vitro* als *in vivo*. Experimenteel geïnduceerde botdestructie, *in vivo* veroorzaakt door niet-functionerende gonaden, immobilisatie, corticosteroiden, heparine, retinoïden, tumoren of tumorextracten, wordt geremd.

Daar de inhibitie van de botdestructie *in vivo* en de fysisch-chemische eigenschappen op het hydroxyapatiet kristal niet gecorreleerd zijn, wordt aangenomen dat er een direct effect is op de botdestructieve osteoclasten.

Clodronaat geeft morfologische veranderingen van de osteoclasten zowel *in vitro* als *in vivo*, hetgeen suggereert dat de anti-osteolytische werking cellulair geïnduceerd is. Bovendien zijn talrijke

biochemische effecten beschreven welke relevant zijn voor de remming van de botdestructie. In weefselkweek remmen bisfosfaten de werking van het parathormoon, 1,25 dihydroxycholecalciferol, prostaglandinen en lymfokinen op de calcium vrijmaking van het bot.

Het therapeutische effect van clodronaat bestaat uit de remming van botdestructie in ziekten met een verhoogde osteoclastische botafbraak, zoals door tumor geïnduceerde hypercalciëmie.

Clodronaat reduceert het serum calcium door remming van de verhoogde calcium-vrijmaking van het skelet.

Bij kankerpatiënten met botmetastasen lijkt clodronaat de progressie van botdestructie af te remmen. Behandeling met clodronaat lijkt tevens de ernst van de botpijn gunstig te beïnvloeden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De eiwitbinding van clodronaat is gering (ca. 36%).

Na intraveneuze infusie van clodronaat wordt 80% van de stof binnen 48 uur onveranderd in de urine teruggevonden.

De totale klaring bedraagt 1,4 - 1,7 ml/min/kg.

Het distributievolume bedraagt ongeveer 25% van het totaal lichaamswater.

De distributiehelfwaardetijd bedraagt ongeveer 1,9 uur (1,8 - 2,0 uur); de terminale eliminatiehelfwaardetijd bedraagt ongeveer 15 uur.

Wanneer de dosis verhoogd wordt neemt de opgenomen hoeveelheid clodronaat recht evenredig toe. De eliminatieconstanten, de totale klaring en het distributievolume veranderen hierbij niet.

Zoals bij alle bisfosfonaten is de absorptie in de darm van clodronaat na orale toediening laag (1 – 3%). Van de geabsorbeerde hoeveelheid wordt 80% binnen 24 uur door de nieren geklaard en de overgebleven 20% wordt gebonden aan bot.

Vanwege de hoge affiniteit voor calciumfosfaat werkt clodronaat selectief op het bot. Het preparaat wordt niet gemetaboliseerd, maar onveranderd in de urine uitgescheiden.

Het klinische effect van clodronaat is gebaseerd op een concentratie van de stof op de plaats van werking, namelijk het bot. De halfwaardetijd in het bot is afhankelijk van de bot turn-over-rate.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet: talk, maïszetmeel, magnesiumstearaat, microkristallijn cellulose, natriumzetmeelglycolaat.
Coating: methylhydroxypropyl-cellulose, poly(ethylacrylat, methylmethacrylaat), macrogol 10000, lactosemonohydraat, talk, titaniumdioxide (E171), polysorbaat, natriumcitraat 2H₂O

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ostac 520 niet in de koelkast of vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking van 30 filmomhulde tabletten in blisterverpakking (PVC/Al).

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RIEMSER Pharma GmbH
An der Wiek 7
17493 Greifswald - Insel Riems
Duitsland
phone +49 30 338427-0
fax +49 38351 308
e-mail info@RIEMSER.com

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

RVG 18051

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 september 1996
Datum van laatste verlenging: 16 september 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.4 en 9: 24 juli 2018