

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Actonel 30 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg natriumrisedronaat (equivalent aan 27,8 mg risedroninezuur).

Hulpstof met bekend effect: Elke filmomhulde tablet bevat 131,0 mg lactose monohydraat (equivalent aan 14,45 mg lactose).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Ovale, witte, filmomhulde tablet met de inscriptie “RSN” aan de ene zijde en “30 mg” aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van de botziekte van Paget.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dagelijkse dosering voor volwassenen is één tablet van 30 mg oraal gedurende 2 maanden. Als herhaling van de behandeling noodzakelijk wordt geacht (tenminste twee maanden na de kuur), kan herbehandeling met dezelfde dosis en duur worden overwogen.

Speciale populaties

Ouderen:

Aanpassing van de dosering is niet nodig, omdat bij ouderen (> 60 jaar) de biologische beschikbaarheid, de verdeling en de eliminatie overeenkomen met deze van jongere patiënten.

Nierfunctiestoornis:

Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden aangepast. Natriumrisedronaat is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) (zie rubriek 4.3 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Natriumrisedronaat wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid (zie ook sectie 5.1).

Wijze van toediening

De absorptie van Actonel wordt beïnvloed door voedsel. Om adequate absorptie te garanderen dienen patiënten Actonel daarom als volgt in te nemen:

- Vóór het ontbijt: tenminste 30 minuten vóór andere geneesmiddelen en het eerste eten of drinken van de dag (met uitzondering van gewoon leidingwater).

Indien inname vóór het ontbijt niet praktisch is, kan Actonel tussen de maaltijden of 's avonds ingenomen worden; elke dag op hetzelfde tijdstip, met strikte opvolging van onderstaande instructies om er zeker van te zijn dat Actonel op een lege maag wordt ingenomen:

- Tussen de maaltijden: Actonel moet ingenomen worden tenminste 2 uur vóór en tenminste 2 uur na andere geneesmiddelen, eten of drinken (met uitzondering van gewoon leidingwater).
- 's Avonds: Actonel moet tenminste 2 uur na andere geneesmiddelen en het laatste eten of drinken van de dag (met uitzondering van gewoon leidingwater) ingenomen worden. Actonel moet tenminste 30 minuten vóór het slapen gaan worden ingenomen.

Indien incidenteel een dosis vergeten is, kan Actonel ingenomen worden vóór het ontbijt, tussen de maaltijden of 's avonds volgens bovengenoemde instructies.

De tablet moet in het geheel worden doorgeslikt en er mag niet op gezogen of gekauwd worden. Om het transport van de tablet naar de maag te bevorderen, moet Actonel in een verticale positie ingenomen worden met een glas gewoon leidingwater (≥ 120 ml). Patiënten dienen nadat de tablet is ingenomen de eerstvolgende 30 minuten niet te gaan liggen (zie rubriek 4.4).

Suppletie van calcium en vitamine D dient te worden overwogen bij onvoldoende inname via de voeding, vooral omdat de botomzetting bij de ziekte van Paget significant verhoogd is.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Hypocalciëmie (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap en borstvoeding.

Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voedsel, drank (met uitzondering van gewoon leidingwater) en geneesmiddelen die meerwaardige kationen bevatten (zoals calcium, magnesium, ijzer en aluminium) interfereren met de absorptie van bisfosfonaten en mogen niet tegelijkertijd worden ingenomen met Actonel (zie rubriek 4.5). Om de bedoelde effectiviteit te bereiken is strikte navolging van de doseringsinstructies noodzakelijk (zie rubriek 4.2).

Bisfosfonaten zijn in verband gebracht met oesofagitis, gastritis en ulceratie van de oesofagus en het gastrodudenum. Daarom is voorzichtigheid geboden:

- Bij patiënten met een voorgeschiedenis van oesofagusaandoeningen die de passage door de oesofagus of de lediging ervan vertragen zoals stricturen en achalasie.
- Bij patiënten die niet in staat zijn om minstens 30 minuten na de inname van de tablet in verticale positie te blijven.
- Als natriumrisedronaat wordt gegeven aan patiënten met actieve of recente problemen van de oesofagus of bovenste gastrointestinale problemen (inclusief oesofagus van Barrett).

Artsen moeten aan patiënten het belang van de doseringsinstructies uitleggen en benadrukken alert te zijn op klachten en symptomen van een mogelijke oesofageale reactie. Patiënten moeten geïnstrueerd worden om tijdig medische hulp te zoeken indien zij klachten van oesofageale irritatie zoals dysfagie, pijn bij slikken, retrosternale pijn of nieuw/ verergerd zuurbranden ontwikkelen.

Hypocalciëmie moet worden behandeld, voordat met Actonel therapie wordt gestart. Andere stoornissen van het bot- en mineraalmetabolisme (bijvoorbeeld parathyroid disfunctie, hypovitaminose D) moeten worden behandeld wanneer met Actonel wordt gestart.

Osteonecrose van de kaak, algemeen geassocieerd met het trekken van tanden en/of lokale infectie (inclusief osteomyelitis) is gemeld bij kankerpatiënten met behandelingsschema's met daarin primair intraveneus toegediende bisfosfonaten. Veel van deze patiënten kregen ook chemotherapie en corticosteroiden. Osteonecrose van de kaak is ook gemeld bij osteoporosepatiënten die orale bisfosfonaten kregen.

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

Tijdens de behandeling moeten deze patiënten zo mogelijk 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 behandelingen noodzakelijk zijn, zijn geen gegevens beschikbaar die aangeven of discontinueren van de behandeling met bisfosfonaten het risico op 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 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.

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.

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Formele interactiestudies zijn niet uitgevoerd. Tijdens de klinische studies werden echter geen klinisch relevante interacties met andere geneesmiddelen gevonden.

Gelijktijdige inname van geneesmiddelen die meerwaardige kationen bevatten (bijvoorbeeld calcium,

magnesium, ijzer en aluminium) zal interfereren met de absorptie van natriumrisedronaat (zie rubriek 4.4).

Natriumrisedronaat wordt niet systemisch gemetaboliseerd, geeft geen cytochroom P450-enzym inductie en heeft een lage eiwitbinding.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen adequate gegevens beschikbaar over het gebruik van natriumrisedronaat bij zwangere vrouwen. Onderzoek bij dieren heeft reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Onderzoek bij dieren heeft aangetoond dat een kleine hoeveelheid natriumrisedronaat wordt afgegeven tot in moedermelk. Natriumrisedronaat mag niet tijdens de zwangerschap of bij borstvoeding worden gebruikt.

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

Actonel heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

In fase III studies werd het gebruik van natriumrisedronaat bij meer dan 15.000 patiënten bestudeerd. In klinische proeven was de meerderheid van de bijwerkingen licht tot matig van ernst en meestal was stoppen van de behandeling niet nodig.

Bijwerkingen gerapporteerd tijdens de fase III klinische studies bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose, behandeld tot 36 maanden met risedronaat 5 mg/dag (n=5020) of placebo (n=5048), gezien als mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd aan risedronaat zijn hieronder weergegeven, gebruik makend van de volgende benoemingen (voorvallen versus placebo worden weergegeven tussen haakjes): zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$);

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: hoofdpijn (1,8% versus 1,4%)

Oogaandoeningen:

Soms: iritis*

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: obstipatie (5,0% versus 4,8%), dyspepsie (4,5% versus 4,1%), nausea (4,3% versus 4,0%), buikpijn (3,5% versus 3,3%), diarree (3,0% versus 2,7%)

Soms: gastritis (0,9% versus 0,7%), oesofagitis (0,9% versus 0,9%), dysfagie (0,4% versus 0,2%), duodenitis (0,2% versus 0,1%), oesofageaal ulcus (0,2% versus 0,2%)

Zelden: glossitis ($< 0,1\%$ versus 0,1%), oesofageale strictuur ($< 0,1\%$ versus 0,0%)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Vaak: musculoskeletale pijn (2,1% versus 1,9%)

Onderzoeken:

Zelden: afwijkende leverfunctietesten*

* Geen relevante voorvallen van de fase III osteoporose studies; frequentie is gebaseerd op bijwerkingen/ laboratorium/ immuniteitsonderzoek bevindingen uit eerdere klinische studies.

Bijwerkingen gezien als mogelijk of waarschijnlijk geneesmiddel gerelateerd in een fase III klinisch onderzoek bij de ziekte van Paget waarbij risedronaat werd vergeleken met etidronaat (61 patiënten in

elke groep), (frequentie groter bij risedronaat dan bij etidronaat): artralgie (9,8% versus 8,2%), amblyopie, apnoe, bronchitis, colitis, laesie van de cornea, krampen in de benen, duizeligheid, droge ogen, griepachtige toestand, hypocalciëmie, myasthenie, neoplasma, nycturie, perifeer oedeem, botpijn, pijn in de borstkas, uitslag, sinusitis, tinnitus en gewichtsverlies (allemaal 1,6% versus 0,0%).

Laboratoriumbevindingen: bij sommige patiënten zijn in het begin van de behandeling voorbijgaande, asymptomatische, lichte dalingen van de serumcalcium- en fosfaatspiegels waargenomen.

Volgende bijkomende bijwerkingen zijn gerapporteerd gedurende postmarketing gebruik (frequentie niet bekend):

Oogaandoeningen:

Iritis, uveïtis, orbitale ontsteking

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Osteonecrose van de kaak

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Hypersensibiliteit en huidreacties waaronder angio-oedeem, gegeneraliseerde uitslag, urticaria en blaasvormige huidreacties, waarvan enkele ernstig, zoals geïsoleerde meldingen van Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse en leukocytoclastische vasculitis.
Haarverlies.

Immuunsysteemaandoeningen:

Anafylactische reactie

Lever- en galaandoeningen:

Ernstige leveraandoeningen. In de meeste van de gemelde gevallen werden de patiënten tevens behandeld met andere producten waarvan bekend is dat het leveraandoeningen veroorzaakt.

Sinds de introductie van het product zijn de volgende reacties gemeld:

Zelden: Atypische subtrochantere en femurschachtfracturen (bijwerking van bisfosfonaatklasse).

Zeer zelden: Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatklasse).

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

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

Na substantiële overdosering kan een daling van de serumcalciumspiegel worden verwacht. Bij enkele van deze patiënten zouden ook tekenen en symptomen van hypocalciëmie kunnen optreden.

Melk of antacida die magnesium, calcium of aluminium bevatten, dienen te worden toegediend om risedronaat te binden en de absorptie van natriumrisedronaat te verminderen. In gevallen van substantiële overdosering kan maagspoeling worden overwogen om niet-geabsorbeerd natriumrisedronaat te verwijderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: bisfosfonaten, ATC-code: M05 BA07.

Werkingsmechanisme

Natriumrisedronaat is een pyridinylbisfosfonaat dat zich bindt aan bothydroxyapatiet en dat de botresorptie, veroorzaakt door osteoclasten, inhibeert. De botomzetting vermindert terwijl de activiteit van de osteoblasten en de botmineralisatie behouden blijven.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Ziekte van Paget: tijdens het klinische onderzoek werd Actonel onderzocht bij patiënten met de ziekte van Paget. Na behandeling met Actonel 30 mg/dag gedurende 2 maanden werd het volgende vastgesteld:

- normalisatie van de waarden van alkalisch fosfatase bij 77% van de patiënten ten opzichte van 11% in de controlegroep (behandeld met etidronaat 400 mg/dag gedurende 6 maanden). Er werd in de urine een significante daling waargenomen van de hydroxyproline/creatinine en deoxyypyridinoline/creatinine waarden.
- uit röntgenfoto's genomen bij aanvang van de behandeling en na 6 maanden, bleek dat de omvang van de osteolytische lesies was verminderd in zowel de botten van de ledematen als in het axiale skelet. Er werden geen nieuwe fracturen waargenomen.

De waargenomen respons was vergelijkbaar bij alle patiënten met de ziekte van Paget, ongeacht de ernst van de ziekte of het feit dat de ziekte bij hen eerder op andere wijze was behandeld.

53% van de patiënten die gedurende de achttien maanden na de startdatum van een éénmalige twee maanden durende Actonel-kuur werden gevolgd, bleef in biochemische remissie.

In een vergelijkende studie van postmenopauzale vrouwen met osteoporose betreft dosering vóór het ontbijt of dosering op een ander moment van de dag, was de winst van de Botmineraaldensiteit (BMD) van de lumbale wervelkolom statistisch hoger bij de dosering vóór het ontbijt.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van natriumrisedronaat werd onderzocht in een 3jarige studie (een éénjarige gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, multicenter 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 wogen, dagelijks 5 mg risedronaat.

Na voltooiing van het eerste jaar van deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase, werd een statistisch significante verhoging van de BMD van de lumbale wervelkolom aangetoond bij de risedronaat groep versus de placebo-groep; desondanks werd een verhoogd aantal van minstens 1 nieuwe morfometrische wervelfractuur (aangetoond op een röntgenfoto) gevonden in de risedronaat groep versus placebo. Tijdens de dubbelblinde periode van een jaar, was het percentage van patiënten die een klinische botbreuk rapporteerden 30,9% in de risedronaat groep, en 49,0% in de placebo-groep. In de open label periode waarin alle patiënten risedronaat kregen (maand 12 tot en met maand 36), werden klinische botbreuken gerapporteerd door 65,3% van de patiënten die initieel in de placebogroep zaten en door 52,9% van de patiënten die initieel in de risedronaat groep zaten. Al met al ondersteunen deze resultaten het gebruik van risedronaat bij pediatrische patiënten met osteogenesis imperfecta niet.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Na een orale dosis vindt absorptie relatief snel plaats ($t_{\max} \sim 1$ uur) en is de absorptie in het onderzochte traject (tussen 2,5 en 30 mg) onafhankelijk van de dosis. De gemiddelde biologische beschikbaarheid na inname van de tablet is 0,63% en deze neemt af wanneer natriumrisedronaat samen met voedsel wordt ingenomen. De biologische beschikbaarheid is vergelijkbaar bij mannen en vrouwen.

Distributie

Het gemiddelde steady-state distributievolume bij de mens bedraagt 6,3 l/kg. De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 24%.

Biotransformatie

Er zijn geen aanwijzingen dat natriumrisedronaat systemisch wordt gemetaboliseerd.

Eliminatie

Ongeveer de helft van de geabsorbeerde dosis wordt binnen 24 uur via de urine uitgescheiden en 85% van een intraveneuze dosis wordt na 28 dagen in de urine teruggevonden. De gemiddelde renale klaring is 105 ml/min en de gemiddelde totale klaring 122 ml/min. Het verschil kan waarschijnlijk worden toegeschreven aan klaring als gevolg van adsorptie aan bot. De renale klaring is onafhankelijk van de concentratie en er bestaat een lineair verband tussen renale en creatinineklaring. Niet-geabsorbeerd natriumrisedronaat wordt onveranderd in de faeces uitgescheiden. Na orale toediening vertoont het concentratie-tijd profiel drie eliminatiefasen met een terminale halfwaardetijd van 480 uur.

Bijzondere populaties*Ouderen*: aanpassing van de dosering is niet nodig.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In de toxicologische studies met natriumrisedronaat bij rat en hond, werden dosisafhankelijke toxische effecten op de lever gezien, die zich voornamelijk uitten als verhoogde enzymwaarden met histologische veranderingen in de rat. De klinische betekenis hiervan is niet bekend. Testiculaire toxiciteit werd waargenomen bij ratten en honden na blootstelling die boven de menselijke therapeutische blootstelling lag. Dosisgerelateerd voorkomen van bovenste luchtweg irritatie werd regelmatig vastgesteld bij knaagdieren. Soortgelijke effecten zijn vastgesteld met andere bisfosfonaten. Effecten op de diepere luchtwegen werden ook vastgesteld bij knaagdieren na inname over een langere periode, maar de klinische betekenis van deze bevindingen is onduidelijk. In reproductietoxiciteitsstudies vertoonden foetussen van behandelde vrouwelijke ratten veranderingen in de ossificatie van het sternum en/of de schedel, bij doses die de klinische benaderden. Bij drachtige ratten kwam hypocalciëmie voor en mortaliteit bij ratten die mochten werpen. Er is geen bewijs van teratogenese bij 3,2 mg/kg/dag bij ratten en 10 mg/kg/dag bij konijnen, doch slechts gegevens van een beperkt aantal konijnen zijn beschikbaar. Toxiciteit bij de moeder belette het testen van hogere doses. De studies betreffende genotoxiciteit en carcinogenese, wijzen niet op een speciaal risico voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

<i>Tabletkern:</i>	lactosemonohydraat microkristallijne cellulose crospovidon magnesiumstearaat.
<i>Filmomhulling:</i>	hypromellose, macrogol, hydroxypropylcellulose macrogol watervrij colloïdale siliciumdioxide

titaniumdioxide E171.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Niet doorschijnende PVC/ aluminum doordrukstrips met elk 14 tabletten in een kartonnen doosje.
Verpakkingen met 14 (1x 14) en 28 (2 x 14) tabletten.

Sample verpakking – Niet doorschijnende PVC/ aluminium folie doordrukstrip met 3 tabletten in een kartonnen verpakking.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House
Park Lane, Spencer Dock
Dublin 1
D01 YE64
Ierland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Actonel 30 mg: RVG 24990

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 juni 2000

Datum van laatste verlenging: 13 augustus 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening van de tekst: 24 februari 2010.

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 11 oktober 2024