

1. IME ZDRAVILA

Rocaltrol 0,25 mikrograma mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena mehka kapsula vsebuje 0,25 µg kalcitriola.

Pomožna snov z znanim učinkom: sorbitol (E420).

Ena mehka kapsula vsebuje 2,87 – 4,37 mg sorbitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mehka kapsula

Rocaltrol 0,25 µg mehke kapsule so na eni polovici rjavo oranžne do rdeče oranžne barve, na drugi pa belkaste barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo je indicirano pri odraslih za zdravljenje:

- pomenopavzne osteoporoze,
- ledvične osteodistrofije pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo, posebno pri tistih, ki so v programu hemodialize,
- pooperativnega hipoparatiroidizma,
- idiopatskega hipoparatiroidizma,
- psevdohipoparatiroidizma,
- rahitisa, odvisnega od vitamina D, in
- hipofosfatemičnega rahitisa, neodzivnega na vitamin D.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek zdravila Rocaltrol naj se previdno prilagodi vsakemu posameznemu bolniku glede na njegov biološki odziv, da se izogne hiperkalcemiji. Učinkovitost zdravljenja je delno odvisna od zadostnega dnevnega vnosa kalcija, ki naj se prilagodi s spremembo prehrane ali z dopolnili, če je potrebno.

Pomenopavzna osteoporoza

Priporočeni odmerek je 0,25 µg kalcitriola dvakrat na dan. Serumski kalcij in kreatinin določimo čez 1, 3 in 6 mesecev, nato pa vsakih 6 mesecev.

Ledvična osteodistrofija (dializni bolniki)

Začetni odmerek je 0,25 µg na dan. Pri bolnikih z normalno ali le nekoliko zmanjšano serumsko koncentracijo kalcija dajemo 0,25 µg kalcitriola vsak drugi dan. Če se stanje v dveh ali štirih tednih ne izboljša, odmerke zvečamo za 0,25 µg vsake dva do štiri tedne. Kadar dajemo zvečane odmerke, moramo določati serumske koncentracije vsaj dvakrat na teden. Pri večini bolnikov zadostuje od 0,5

do 1 µg na dan. Za podrobnosti glede prilagajanja odmerkov zaradi medsebojnega delovanja zdravil glejte poglavje 4.5.

Ugotovili so, da je peroralno intermitentno (pulzno) zdravljenje z zdravilom Rocaltrol z začetnim odmerjanjem 0,1 µg/kg/teden, razdeljenim na 2 do 3 enake odmerke, ki se dajejo ob koncu dialize, učinkovito celo pri bolnikih, nedovzetnih za kontinuirano zdravljenje. Maksimalnega kumulativnega odmerka 12 µg na teden se ne sme preseči.

Hipoparatiroidizem in rahitis

Običajno dajemo 0,25 µg vsako jutro. Če se stanje ne izboljša, lahko odmerke zvečamo vsake 2 do 4 tedne, vendar moramo določati serumski kalcij in kreatinin najmanj dvakrat na teden. Odmerke moramo zvečati, če se pojavijo znaki malabsorpcije.

Splošna navodila za odmerjanje

Odmerke prilagodimo koncentraciji serumskega kalcija. Začnemo z najmanjšim, še učinkovitim odmerkom, ki ga ne smemo zvečati brez rednega spremljanja serumskega kalcija. Ko dosežemo optimalni vzdrževalni odmerek, določamo serumski kalcij običajno enkrat na mesec oziroma glede na značilnosti bolezni (glejte odmerjanje za posamezne indikacije, opisano zgoraj). Pri odvzemu vzorcev krvi ne smemo uporabiti preveze. Če se raven serumskega kalcija zveča za 1 mg/100 ml (250 µmol/l) čez normalno vrednost (ki znaša 9-11 mg/100 ml oziroma 2.250-2.750 µmol/l) ali če se raven serumskega kreatinina zveča prek 120 µmol/l, je treba zdravljenje z zdravilom Rocaltrol takoj prekiniti, dokler se raven serumskega kalcija ne normalizira.

Pri hiperkalciemiji moramo določati serumski kalcij in fosfate vsak dan. Ko se vrednosti normalizirajo, nadaljujemo zdravljenje z dnevnim odmerkom, ki je za 0,25 µg manjši.

Starejši

Pri starejših bolnikih se odmerki in laboratorijske kontrole ne razlikujejo od običajnih.

Pediatrična populacija

Varnosti in učinkovitosti kapsul kalcitriola pri otrocih niso proučili v zadostni meri, da bi lahko dali priporočila za odmerjanje. Na voljo je malo podatkov o uporabi kapsul kalcitriola pri pediatričnih bolnikih.

Način uporabe

Kapsule je treba pogoltniti cele, z nekaj tekočine.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Rocaltrol je kontraindicirano pri:

- preobčutljivosti na kalcitriol (ali druge učinkovine iz istega razreda) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- vseh boleznih, povezanih s hiperkalciemijo,
- znakih zastrupitve z vitaminom D.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljenje s kalcitriolom je tesno povezano z razvojem hiperkalciemije.

Nenadno zvečanje vnosa kalcija zaradi spremembe prehrane (npr. več uživanja mlečnih izdelkov) ali nenadzorovanega vnosa pripravkov kalcija lahko povzroči hiperkalciemijo. Bolnike in njihove družinske člane moramo opozoriti, naj se strogo držijo predpisane diete in jih poučiti o zgodnjih simptomih hiperkalciemije.

Če se raven serumskega kalcija zveča za 1 mg/100 ml (250 µmol/l) čez normalno vrednost (9-11 mg/100 ml oziroma 2250-2750 µmol/l) ali če se raven serumskega kreatinina zveča prek

120 $\mu\text{mol/l}$, je treba zdravljenje z zdravilom Rocaltrol takoj prekiniti, dokler se raven serumskega kalcija ne normalizira (glejte poglavje 4.2).

Nepokretni bolniki (npr. po operativnih posegih) imajo povečano tveganje za razvoj hiperkalcemije.

Kalcitriol zvečuje koncentracijo serumskih anorganskih fosfatov. To je sicer zaželeno pri bolnikih s hipofosfatemijo, pri bolnikih z ledvično odpovedjo pa lahko povzroči ektopične kalcifikacije. Pri takih bolnikih je treba vzdrževati normalne plazemske koncentracije fosfatov (2-5 mg/100 ml oziroma 0,65-1,62 mmol/l), tako da jim predpišemo peroralno jemanje ustreznih fosfatnih vezalcev ter dieto z malo fosfati.

Produkt serumskih koncentracij kalcija in fosfatov ($\text{Ca} \times \text{P}$) ne sme preseči 70 mg^2/dl^2 .

Bolniki z rahitisom, neodzivnim na vitamin D (famiarno hipofosfatemijo), morajo tudi med zdravljenjem z zdravilom Rocaltrol nadaljevati z jemanjem peroralnih fosfatnih dodatkov. Pri tem pa moramo upoštevati, da lahko zdravilo Rocaltrol tudi zvečuje absorpcijo fosfatov iz prebavil in da lahko ta učinek spremeni potrebe po fosfatnih dodatkih.

Ker je kalcitriol najbolj učinkovit metabolit vitamina D, ki je na voljo, med zdravljenjem z zdravilom Rocaltrol ne smemo uporabljati drugih oblik vitamina D, sicer lahko pride do hipervitaminoze D. Pri bolnikih, ki so prej jemali ergokalciferol (vitamin D_2), in so prešli na zdravljenje s kalcitriolom, lahko traja več mesecev, preden se serumske vrednosti ergokalciferola normalizirajo (glejte poglavje 4.9).

Bolniki z normalnim delovanjem ledvic se morajo med zdravljenjem z zdravilom Rocaltrol izogibati dehidraciji. Pomembno je, da bolniki med zdravljenjem pijejo dosti tekočin.

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic je kronična hiperkalcemija lahko povezana z zvečanjem koncentracij serumskega kreatinina.

To zdravilo vsebuje od 2,87 do 4,37 mg sorbitola na kapsulo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Natančno je treba upoštevati navodila glede prehrane, še posebej glede jemanja dodatkov kalcija. Brez ustreznega nadzora se ne sme jemati dodatnih pripravkov kalcija.

Sočasno zdravljenje s tiazidnimi diuretiki zveča tveganje za nastanek hiperkalcemije.

Odmerek kalcitriola je treba previdno določiti pri bolnikih, ki se zdravijo z digitalisovimi glikozidi, saj lahko hiperkalcemija pri teh bolnikih sproži motnje srčnega ritma (glejte poglavje 4.4).

Med analogi vitamina D, ki povečujejo absorpcijo kalcija iz prebavil, ter kortikosterodi, ki jo zavirajo, obstaja funkcionalni antagonizem.

Zdravila, ki vsebujejo veliko magnezija (npr. antacidi), lahko povzročijo hipermagneziemijo, zato jih bolniki na kronični dializi pri zdravljenju z zdravilom Rocaltrol ne smejo uporabljati.

Zdravilo Rocaltrol vpliva tudi na transport fosfatov v prebavilih, ledvicah in kosteh, zato moramo odmerke fosfatnih vezalcev prilagoditi glede na serumske koncentracije fosfatov (normalna vrednost znaša 2-5 mg/100 ml oziroma 0,65-1,62 mmol/l).

Bolniki z rahitisom, neodzivnim na vitamin D (famiarno hipofosfatemijo), morajo še naprej jemati peroralne fosfatne dodatke. Pri tem pa moramo upoštevati, da lahko kalcitriol tudi zvečuje absorpcijo fosfatov iz prebavil in da lahko ta učinek spremeni potrebe po fosfatnih dodatkih.

Adsorbenti žolčnih kislin, vključno s holestiraminom, in sevelamer lahko zmanjšajo črevesno absorpcijo v maščobah topnih vitaminov, zato je lahko absorpcija kalcitriola iz prebavil zmanjšana.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pričakovati je, da eksogeni kalcitriol in aktivni presnovki prehajajo skozi placentno. Pri brejih kuncih so skoraj smrtni peroralni odmerki vitamina D pri zarodkih povzročili supravavularno aortno stenozo. Ni dokazov, da bi bil vitamin D teratogen pri ljudeh, niti pri zelo velikih odmerkih. Zdravilo Rocaltrol se med nosečnostjo lahko uporablja le, če korist za mater upravičuje tveganje za otroka.

Dojenje

Pričakovati je, da se eksogeni kalcitriol in aktivni presnovki izločajo v materino mleko. Upoštevajoč možnost pojava hiperkalcemije pri materi in pojava neželenih učinkov zdravila Rocaltrol pri dojenem otroku matere med jemanjem zdravila Rocaltrol lahko dojijo, vendar je treba serumske vrednosti kalcija pri materi in otroku nadzorovati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Glede na farmakodinamični profil in znane neželene učinke se to zdravilo smatra za varno oziroma ni verjetno, da bi negativno vplivalo na tovrstne aktivnosti.

4.8 Neželeni učinki

O spodaj navedenih neželenih učinkih so poročali med kliničnim preskušanjem ter po prihodu zdravila na trg.

Najpogosteje poročani neželeni učinek je bila hiperkalcemija.

Neželeni učinki, navedeni v preglednici 1, so razvrščeni po organskih sistemih ter po pogostnosti, in sicer v naslednje skupine: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); ni znano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Povzetek neželenih učinkov, ki so se pojavili pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rocaltrol

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Redki	Ni znano
Bolezni imunskega sistema				preobčutljivost, urtikarija
Presnovne in prehranske motnje	hiperkalcemija		pomanjkanje apetita	polidipsija, dehidracija, zmanjšanje telesne mase
Psihiatrične motnje				apatija
Bolezni živčevja		glavobol		mišična šibkost, senzorične motnje
Bolezni prebavil		bolečina v trebuhu, navzea	bruhanje	zaprtje, bolečina v zgornjem delu trebuha
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj		eritem, pruritus

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				zastoj v rasti
Bolezni sečil		okužba sečil		poliurija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				kalcinoza, pireksija, žeja
Preiskave			zvečana koncentracija kreatinina v krvi	

Ker kalcitriol deluje podobno kot vitamin D, se lahko pojavijo neželeni učinki, podobni tistim pri zaužitju prevelikega odmerka vitamina D, npr. sindrom hiperkalcemije ali zastrupitev s kalcijem (odvisno od izrazitosti ter trajanja hiperkalcemije) (glejte poglavji 4.2 ter 4.4). Med občasnimi akutnimi simptomi so pomanjkanje apetita, glavobol, navzea, bruhanje, bolečina v zgornjem delu trebuha ter zaprtje.

Ker je razpolovni čas izločanja kalcitriola kratek, so farmakokinetične študije pokazale, da se zvečana koncentracija serumskega kalcija normalizira že nekaj dni po prekinitvi jemanja, kar je mnogo hitreje kot pri drugih pripravkih vitamina D₃.

Kronični neželeni učinki so lahko mišična šibkost, zmanjšanje telesne mase, senzorične motnje, pireksija, žeja, polidipsija, poliurija, dehidracija, apatija, zastoj v rasti ter okužba sečil.

Pri sočasni hiperkalcemiji ter hiperfosfatemiji (> 6 mg/100 ml oziroma > 1,9 mmol/l) lahko pride do kalcinoze, kar dokažemo z rentgenskim slikanjem.

Pri dovzetnih posameznikih lahko pride do preobčutljivostnih reakcij, vključno z izpuščaji, eritemom, pruritusom in urtikarijo.

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic je kronična hiperkalcemija lahko povezana z zvečanjem koncentracije kreatinina v krvi.

Število poročenih neželenih učinkov, povezanih s klinično uporabo zdravila Rocaltrol pri vseh indikacijah v obdobju več kot 15 let, je zelo nizko; pri vsakem posameznem neželenem učinku, vključno s hiperkalcemijo, je bila pogostnost zelo redka (< 1/10.000).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Asimptomatična hiperkalcemija (glejte poglavje 4.2)

Ker je kalcitriol derivat vitamina D, so znaki prevelikega odmerjanja kalcitriola enaki kot pri prevelikem odmerjanju vitamina D. Tudi veliki odmerki kalcija in fosfatov skupaj z zdravilom Rocaltrol lahko povzročijo podobno klinično sliko. Produkt serumskih koncentracij kalcija in fosfatov (Ca x P) ne sme preseči 70 mg²/dl². K nastanku hiperkalcemije lahko prispevajo tudi velike koncentracije kalcija v dializatu.

Akutna zastrupitev z vitaminom D

Simptomi akutne zastrupitve z vitaminom D so anoreksija, glavobol, bruhanje in zaprtje.

Kronična zastrupitev z vitaminom D

Simptomi kronične zastrupitve z vitaminom D so distrofija (mišična šibkost, izguba telesne mase), senzorične motnje, včasih tudi zvišana telesna temperatura z žejjo, poliurija, dehidracija, apatija, zastoj v rasti in okužbe sečil. Sledi hiperkalcemija, z metastatskimi kalcifikacijami v ledvični skorji, srčni mišici, pljučih in trebušni slinavki.

Pri nenamernem zaužitju prevelikih odmerkov pridejo v poštev naslednji ukrepi: takoj izperemo želodec ali izzovemo bruhanje, da preprečimo nadaljnjo absorpcijo. Bolniku damo tekoči parafin, da spodbudimo fekalno izločanje. Spremljati moramo serumske koncentracije kalcija. Če serumske koncentracije kalcija ostajajo zvečane, lahko dajemo fosfate in kortikosteroide ter uvedemo ukrepe, ki povzročijo primerno diurezo. Hiperkalcemija pri večjih koncentracijah (> 3,2 mmol/l) lahko vodi do ledvične insuficience, še posebej če so krvne koncentracije fosfatov normalne ali povečane zaradi oslabiljenega delovanja ledvic.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: vitamini, vitamin D in analogi, oznaka ATC: A11CC04.

Kalcitriol je najbolj učinkovita oblika vitamina D₃ za stimulacijo črevesnega transporta kalcija. Biološki učinki kalcitriola so posredovani preko receptorja za vitamin D, jedrnega receptorja za hormone, ki je izražen v večini tipov celic. Ta deluje kot transkripcijski faktor, ki se po vezavi liganda sproži in veže na specifična mesta v DNA ter s tem vpliva na ekspresijo tarčnih genov.

Vitamin D₃ nastaja v ledvicah iz prekursorja, 25-hidroksiholekalciferola (25-HCC). Običajno se ga tvori 0,5 do 1 µg na dan in nekoliko več v obdobju razvoja kosti, npr. pri otrocih, mladostnikih in nosečnicah. Kalcitriol povečuje absorpcijo kalcija iz prebavil in vpliva na mineralizacijo kosti. Kalcitriol predvsem spodbuja delovanje osteoblastov, kar je zlasti ugodno pri zdravljenju osteoporoze.

Količina nastalega kalcitriola je obratno sorazmerna ledvični okvari, v hujših primerih se lahko popolnoma preneha tvoriti, to pa je eden pomembnih vzrokov za nastanek ledvične osteodistrofije. Pri teh bolnikih zdravilo Rocaltrol zveča absorpcijo kalcija, popravi hipokalcemijo, zmanjša aktivnost serumske alkalne fosfataze in serumsko raven paratiroidnega hormona. Ublaži kostne in mišične bolečine ter vpliva na izboljšanje histološke slike pri fibroznem osteitisu in drugih motnjah mineralizacije. Kalcitriol zmanjša težave zaradi hipokalcemije, ki je posledica različnih vzrokov, vključno s pooperativnim hipoparatiroidizmom in psevdohipoparatiroidizmom.

Pri bolnikih z rahitisom, odvisnim od vitamina D, je serumska raven kalcitriola nizka ali nedoločljiva. Tem bolnikom dajemo zdravilo Rocaltrol kot nadomestno zdravljenje. Zdravilo Rocaltrol pri teh bolnikih zavira izločanje fosfatov skozi ledvice in ob sočasnem dodajanju fosfatov popravi njihovo znižano serumsko raven in omogoča normalen razvoj kosti. Zdravilo Rocaltrol je učinkovito tudi pri

drugih oblikah rahitisa, kot na primer pri novorojenčkih s hepatitisom, biliarni atreziji, cistinozi in pomanjkanju kalcija ter vitamina D v hrani.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Kalcitriol se hitro absorbira iz prebavil. Pri zdravih prostovoljcih je zdravilo Rocaltrol doseglo največjo plazemsko koncentracijo po 2 do 6 urah po enkratnem peroralnem odmerku 1,0 µg ($2 \times 0,5$ µg kapsul zdravila Rocaltrol) do 2,0 µg ($8 \times 0,25$ µg kapsul zdravila Rocaltrol). Po peroralnem vnosu 2 kapsul zdravila Rocaltrol 0,5 µg (skupno 1 µg kalcitriola) ob kosilu je bila pri zdravih prostovoljcih v 2 urah (t_{max}) dosežena največja plazemska koncentracija (C_{max}) 0,049 µg/ml. Po peroralnem vnosu 8 kapsul zdravila Rocaltrol 0,25 µg (skupno 2 µg kalcitriola) z 240 ml vode je bila pri zdravih prostovoljcih v $3,38 \pm 1,13$ h (t_{max}) dosežena največja plazemska koncentracija (C_{max}) $0,050 \pm 12,1$ µg/ml.

Bolniki z nefrotskim sindromom oziroma tisti, ki so v programu kronične hemodialize, dosežejo največjo serumsko koncentracijo kalcitriola pozneje.

Porazdelitev

Kalcitriol in njegovi presnovki se vežejo na plazemske beljakovine.

Biotransformacija

Kalcitriol se hidroksilira in oksidira v ledvicah in jetrih s specifičnim izoenzimom citokroma P450: CYP24A1.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja v plazmi sega od 5 do 8 ur. Farmakološki učinek enkratnega odmerka kalcitriola traja vsaj štiri dni. Izloča se z žolčem in lahko vstopa v enterohepatični obtok. Deset odstotkov zaužitega kalcitriola se izloči skozi ledvice v obliki presnovkov.

Linearnost

Kinetika izločanja in absorpcije kalcitriola je linearna v širokem razponu odmerkov od 10 µg do 96 µg po intravensko danem kalcitriolu in od 15 µg do 165 µg po enkratnem peroralnem odmerku kalcitriola.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije reproduktivne toksičnosti pri podganah nakazujejo, da peroralni odmerki do 300 ng/kg/dan (30-kratnik običajnega odmerka za odrasle) ne vplivajo negativno na sposobnost za razmnoževanje. Pri kuncih so opazili več nepravilnosti ploda v dveh leglih pri peroralnem maternalnem toksičnem odmerku 300 ng/kg/dan in enem leglu pri 80 ng/kg/dan, a ne pri 20 ng/kg/dan (dvakratni običajni humani odmerek). Čeprav ni bilo statistično značilnih razlik med zdravljenimi skupinami in kontrolami v številu legel ali plodov, ki so imeli nepravilnosti, ni mogoče izključiti, da so te najdbe posledica dajanja kalcitriola.

Pri brejih kuncih so skoraj smrtni peroralni odmerki vitamina D pri zarodkih povzročili supravavularno aortno stenozo. V preiskavah toksičnosti pri psih in podganah, ki so trajale 6 mesecev, so se pri odmerkih, večjih od 20 ng/kg telesne mase enkrat na dan (dvakrat večji odmerki kot pri ljudeh), pojavili blažji znaki toksičnosti kot izraz podaljšane hiperkalcemije. Ti znaki so bili močneje izraženi pri odmerkih 80 ng/kg telesne mase.

Kalcitriol v dveh *in vitro* testih ni bil kancerogen. Nadaljnjih testov mutagenosti niso izvajali. Prav tako niso opravili preiskav kancerogenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

- butilhidroksianizol (E320)
- butilhidroksitoluen (E321)
- nasičeni srednjeveržni trigliceridi

Ovojnica kapsule:

- želatina (E441)
- glicerol (E422)
- sorbitol (E420)
- manitol (E421)
- hidrogenirani hidrolizirani škrob
- titanov dioksid (E171)
- rumeni železov oksid (E172)
- rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z neprozornimi pretisnimi omoti iz PVC, ki vsebuje 100 kapsul (5 x 20 kapsul v pretisnem omotu).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Atnahs Pharma Netherlands B.V Copenhagen Towers, Ørestands Boulevard 108, 5.tv DK-2300, København S, Danska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/01369/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. 10. 1993

Datum zadnjega podaljšanja: 20. 4. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 02. 2021