

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1 NÁZEV PŘÍPRAVKU

ROCALTROL 0,25 µg

ROCALTROL 0,50 µg

2 KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Rocaltrol 0,25 µg

Calcitriolum 0,25 µg v jedné tobolce.

Rocaltrol 0,50 µg

Calcitriolum 0,50 µg v jedné tobolce.

3 LÉKOVÁ FORMA

Měkké tobolky

Popis přípravku:

0,25 µg - podlouhlé neprůhledné měkké želatinové tobolky, jedna polovina barvy hnědo-oranžové až červeno-oranžové, druhá polovina barvy bílé až šedo-žluté nebo šedo-oranžové, uvnitř čirá olejovitá téměř bezbarvá až slabě nažloutlá, slabě nahnědlá nebo slabě hnědo-nažloutlá tekutina

0,50 µg - podlouhlé neprůhledné měkké želatinové tobolky barvy hnědo-oranžové až červeno-oranžové, uvnitř čirá olejovitá téměř bezbarvá až slabě nažloutlá, slabě nahnědlá nebo slabě hnědo-nažloutlá tekutina

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Rocaltrol je indikován pro léčbu:

- diagnostikované postmenopauzální osteoporózy
- renální osteodystrofie u pacientů s chronickým selháním ledvin a především u těch, kteří podstupují dialyzační program
- hypoparatyreóza po chirurgických zákrocích
- idiopatické hypoparatyreózy
- pseudohypoparatyreózy
- vitamin D dependentní rachitis
- rachitis z nedostatku fosfátů, rezistentní na vitamin D.

Přípravek mohou užívat dospělí a děti od 3 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Obecné dávkovací doporučení

Optimální denní dávka přípravku Rocaltrol musí být uvážlivě stanovena pro každého pacienta na základě sérové koncentrace vápníku. Léčba by vždy měla být zahájena s nejnižší možnou

dávku přípravku a neměla by být zvyšována bez přesného stanovení sérové koncentrace vápníku.

Podmínkou pro optimální účinnost přípravku Rocaltrol je odpovídající, ale ne nadměrný příjem vápníku (u dospělých přibližně 800 mg denně) na začátku terapie. Přípravky obsahující vápník proto mohou být nezbytnými doplňky stravy těchto pacientů.

Vzhledem ke zvýšené absorpci ze zažívacího traktu mohou být někteří pacienti, léčení přípravkem Rocaltrol, udržováni na nízkých dávkách příjmu vápníku. Pacienti, u nichž je předpoklad ke vzniku hyperkalcémie, budou potřebovat pouze nízké dávky vápníku nebo vůbec žádný aditivní vápník.

Celková denní dávka přijatého vápníku (z potravy, a pokud je to nezbytné, tak i z léků) by měla být přibližně 800 mg a neměla by přesáhnout hodnotu 1000 mg (záleží na klinické situaci).

Monitorování pacienta

Během stabilizační fáze léčby přípravkem Rocaltrol by měly být sérové koncentrace vápníku kontrolovány alespoň dvakrát týdně, po určení optimální dávky přípravku by měly být kontrolovány jednou měsíčně (nebo způsobem popsaným níže v kapitole *Speciální dávkovací instrukce*). Vzorky pro stanovení koncentrací vápníku by neměly být odebírány pomocí turniketu.

Jakmile sérové koncentrace vápníku stoupnou na hodnoty o 1 mg/100 ml (250 $\mu\text{mol/l}$) nad jeho normální koncentrace (9-11 mg/100 ml což odpovídá 2250-2750 $\mu\text{mol/l}$) nebo pokud hodnoty serového kreatininu stoupnou na hodnoty vyšší než 120 $\mu\text{mol/l}$, podávání přípravku Rocaltrol by mělo být okamžitě přerušeno, dokud se neustaví normokalcémie.

Během hyperkalcemické periody, koncentrace serového vápníku a fosfátů musí být stanovovány každý den. Po ustavení normálních koncentrací může být v léčbě přípravkem Rocaltrol pokračováno v dávce nižší o 0,25 μg než byla předchozí dávka. Je doporučeno určit denní příjem vápníku a tento upravit v případě potřeby.

Speciální dávkovací instrukce (dospělí)

Postmenopauzální osteoporóza:

Doporučená dávka přípravku Rocaltrol je 0,25 μg dvakrát denně.

Koncentrace serového vápníku a kreatininu by měly být stanoveny ve 4. týdnu, 3. měsíci a 6. měsíci a potom v šestiměsíčních intervalech.

Renální dystrofie (dialyzovaní pacienti):

Počáteční dávka je 0,25 μg . U pacientů s normálními nebo jen lehce sníženými sérovými koncentracemi vápníku jsou dávky 0,25 μg zcela dostačující. Jestliže není uspokojivá odpověď v biochemických a klinických parametrech během 2 - 4 týdnů, může být dávka zvyšována o 0,25 $\mu\text{g}/\text{den}$ ve 2 - 4 týdenních intervalech. Během tohoto období je nutné nejméně dvakrát týdně měřit sérovou koncentraci vápníku. Většina pacientů reaguje na dávku 0,5 - 1,0 μg denně.

Hypoparatyreóza a rachitis:

Doporučená počáteční denní dávka přípravku Rocaltrol je 0,25 $\mu\text{g}/\text{den}$, podávána ráno. Není-li odpověď z hlediska biochemických parametrů a klinických projevů nemoci uspokojivá, dávka může být zvyšována ve 2 - 4 týdenních intervalech. Během této doby je nutné minimálně alespoň dvakrát týdně měřit sérovou koncentraci vápníku.

U pacientů s hypoparatyreózou bývá někdy zjišťována malabsorpce; v tomto případě bývá nutné vyšší dávkování přípravku Rocaltrol.

Pokud se lékař rozhodne předepsat Rocaltrol těhotné ženě s hypoparatyreózou, může být nutné zvýšit dávkování v průběhu druhé poloviny těhotenství, s následným snížením dávky po porodu a během kojení.

Dávkování u dětí

Dávkování u dětí starších 3 let musí být stejně jako u dospělých určeno dle povahy onemocnění, koncentrace vápníku v krvi a individuální odpovědi na léčbu. U dětí ve věku 3-5 let trpících hypoparathyreoidismem (snížená činnost příštítných tělísek) je obvyklá denní dávka 0,25 - 0,75 µg calcitriolu.

Dávkování u starších pacientů:

Zvláštní dávkování přípravku Rocaltrol starším pacientům není nutné. Doporučeno je pravidelné sledování sérového vápníku a kreatininu.

Intermitentní terapie:

Bylo prokázáno že, perorální intermitentní terapie přípravkem Rocaltrol, aplikovaná dvakrát nebo třikrát týdně, byla účinná i u pacientů nereagujících na průběžnou terapii přípravkem.

4.3 Kontraindikace

Rocaltrol je kontraindikován:

- u všech onemocnění spojených s hyperkalcémií;
- u pacientů se známou hypersenzitivitou na calcitriol (nebo léky stejné skupiny) a na kteroukoli z pomocných látek přípravku; při prokázané toxicitě vitamínu D.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vzhledem k lékové formě není přípravek vhodný pro děti do 3 let.

Mezi léčbou calcitriolem a rozvojem hyperkalcémie existuje úzká korelace.

Náhlé zvýšení příjmu vápníku jako výsledek změny složení stravy (například zvýšená konzumace mléčných výrobků) nebo nekontrolované užívání přípravků obsahujících vápník může indukovat hyperkalcémii. Pacienti a jejich rodiny by proto měli být poučeni o nezbytnosti dodržování předepsané diety a měli by být rovněž poučeni o příznacích hyperkalcémie.

Jakmile se koncentrace sérového vápníku zvýší na hodnoty o 1 mg/100 ml (250 µmol/l) vyšší, než jsou normální koncentrace (9-11 mg/100 ml nebo 2250-2750 µmol/l), nebo v případě vzestupu koncentrace sérového kreatininu na hodnoty vyšší než 120 µmol/l, je třeba okamžitě přerušit léčbu přípravkem Rocaltrol až do okamžiku ustavení normokalcémie (*viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání*).

Nejvyššímu riziku vzniku hyperkalcémie jsou vystaveni imobilizovaní pacienti (například pacienti po operačním zákroku).

Calcitriol zvyšuje sérové koncentrace anorganických fosfátů.

To je výhodné u pacientů s hypofosfatémií; pacienti s renálním selháním jsou však ohroženi ektopickými kalcifikacemi.

V takových případech by koncentrace plazmatických fosfátů měla být udržována v rozmezí normálních hodnot (2-5 mg/100 ml nebo 0,65-1,62 mmol/l) pomocí perorálního podávání vhodných látek vážících fosfáty a nízkofosfátovou dietou.

Součin hodnot sérového vápníku a fosfátu (Ca x P) by neměl překročit 70 mg²/dl².

Pacienti s rachitis rezistentní na vitamín D (familiární hypofosfatémie) léčení přípravkem Rocaltrol nesmí přerušit perorální terapii fosfáty.

Zároveň je však třeba vzít v úvahu možnou stimulaci intestinální absorpce fosfátů přípravkem Rocaltrol, protože tento účinek může ovlivnit potřebu fosfátové suplementace.

Protože calcitriol je nejúčinnějším dostupným metabolitem vitamínu D, neměly by být v průběhu léčby přípravkem Rocaltrol předepisovány žádné jiné přípravky obsahující vitamín D, aby nedošlo k rozvoji hypervitaminózy D.

Byl-li pacient převeden z terapie ergokalciferolem (vitamín D₂) na kalcitriol, může trvat i několik měsíců, než se koncentrace ergokalciferolu v krvi vrátí k původním hodnotám (viz bod 4.9 Předávkování).

U pacientů s normální funkcí ledvin, kteří jsou léčeni přípravkem Rocaltrol, je nutno zabránit možné dehydrataci podáváním odpovídajícího množství tekutin.

U pacientů s normální funkcí ledvin může být chronická hyperkalcémie spojená se zvýšením sérového kreatininu.

Tobolky přípravku Rocaltrol obsahují sorbitol. Pacienti, kteří mají vzácné hereditární problémy s intolerancí fruktózy, by přípravek Rocaltrol tobolky neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými a jiné formy interakce

Vzhledem k tomu, že kalcitriol je neúčinnější dostupný metabolit vitamínu D, neměly by být během léčby kalcitriolem předepisovány žádné další přípravky obsahující vitamín D, aby se zajistilo, že nedojde k hypervitaminóze D. Byl-li pacient převeden z terapie ergokalciferolem (vitamín D₂) na kalcitriol, může trvat i několik měsíců, než se koncentrace ergokalciferolu v krvi vrátí k původním hodnotám.

Aby se předešlo možným aditivním účinkům a hyperkalcémii, nesmí se během léčby přípravkem Rocaltrol podávat vitamín D ani jeho deriváty.

Měla by být přísně dodržována dietní doporučení, především týkající se suplementů vápníku, a je nutné se vyvarovat nekontrolovanému příjmu dalších přípravků s obsahem vápníku.

Současná terapie thiazidovými diuretiky zvyšuje riziko hyperkalcémie. Dávkování kalcitriolu proto musí být u pacientů léčených digitalisem stanoveno opatrně, protože u těchto pacientů může hyperkalcémie způsobit srdeční arytmiie (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Mezi analogy vitamínu D a kortikosteroidy existuje vzájemný funkční antagonismus, kdy vitamín D vstřebávání vápníku podporuje a kortikosteroidy mu naopak brání.

Léky obsahující hořčík (například antacida) mohou způsobit hypermagnezémii a pacienti v dialyzačním programu by je proto neměli během terapie přípravkem Rocaltrol užívat.

Vzhledem k tomu, že přípravek Rocaltrol také ovlivňuje transport fosfátů ve střevech, ledvinách a kostech, musí být upravena dávka současně podávaných přípravků vážících fosfáty podle hodnot sérové koncentrace fosfátů (normální hodnoty: 2-5 mg/100 ml, nebo 0,65-1,62 mmol/l).

Pacienti s rachitis rezistentní na vitamín D (familiální hypofosfatémie) by měli pokračovat v perorální terapii fosfáty. Zároveň je také nutno brát v úvahu možnou stimulaci střevní absorpce fosfátů kalcitriolem, protože tento účinek by mohl ovlivnit požadavky na celkový příjem fosfátů.

Podávání enzymových induktorů, jako jsou fenytoin nebo fenobarbital, může vést k urychlení metabolismu kalcitriolu, a tím ke snížení jeho sérové koncentrace. Pokud jsou takové léky podávány současně s kalcitriolem, mělo by být zváženo vyšší dávkování kalcitriolu.

Cholestyramin může snižovat střevní absorpci vitamínů rozpustných v tucích, a tím ovlivnit také střevní absorpci kalcitriolu.

4.6 Těhotenství a kojení

Při perorálním podávání vysokých (téměř letálních) dávek vitamínu D březím králíků byla u plodů pozorována supravulární aortální stenóza. O teratogenitě u lidí, ani při velmi vysokých dávkách vitamínu D, neexistuje žádný důkaz. Rocaltrol by měl být v těhotenství podáván pouze pokud přínos léčby pro matku převyšuje potenciální riziko pro plod.

Lze předpokládat průnik exogenního kalcitriolu do mateřského mléka. Vzhledem k možné hyperkalcémii u matky a nežádoucím účinkům na kojence je v případě, že kojící matky užívají Rocaltrol, nutno sledovat koncentrace sérového vápníku u matky i kojence.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Na základě farmakodynamického profilu zaznamenaných nežádoucích účinků se předpokládá, že je přípravek Rocaltrol bezpečný a je nepravděpodobné, že by mohl negativně tyto činnosti ovlivňovat.

4.8 Nežádoucí účinky

Klinické studie

Vzhledem k tomu, že kalcitriol je účinný metabolit vitamínu D, může dojít ke stejným nežádoucím účinkům, jako v případě zvýšeného příjmu vitamínu D, tj. hyperkalcemickému syndromu nebo intoxikaci vápníkem (v závislosti na závažnosti a délce trvání hyperkalcémie). (Viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání a bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití). Mezi občasné akutní nežádoucí účinky patří např. anorexie, bolest hlavy, nauzea, zvracení, bolest břicha nebo žaludku a zácpa.

Farmakokinetické studie prokázaly, že vzhledem ke krátkému biologickému poločasu kalcitriolu dochází k normalizaci zvýšených sérových koncentrací vápníku během několika dnů následujících po vysazení, tj. mnohem rychleji, než při léčbě přípravky obsahujícími vitamín D₃.

Chronické nežádoucí účinky mohou zahrnovat dystrofii, poruchy vnímání, horečku s žízní, žížeň/polydipsii, polyurii, dehydrataci, apatii, zastavení růstu a infekci močových cest.

Při současné hyperkalcémii a hyperfosfatémii > 6 mg/100 ml nebo > 1,9 mmol/l může dojít ke kalcifikaci měkkých tkání; tento jev lze sledovat radiograficky.

U vnímavých osob se mohou objevit reakce přecitlivělosti (svědění, vyrážka, kopřivka a velmi vzácně závažné erytematózní kožní poruchy).

Laboratorní abnormality

U pacientů s normální funkcí ledvin může být chronická hyperkalcémie spojena se zvýšením sérového kreatininu.

Po uvedení přípravku na trh

Počet nežádoucích účinků přípravku Rocaltrol zaznamenaný u všech indikací v průběhu 15 let po uvedení přípravku na trh je u všech jednotlivých nežádoucích účinků velmi nízký, včetně hyperkalcémie, která se objevovala s frekvencí 0,001% nebo nižší.

4.9 Předávkování

Léčba asymptomatické hyperkalcémie (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání).

Vzhledem k tomu, že kalcitriol je derivátem vitamínu D, symptomy předávkování jsou stejné jako při předávkování vitamínem D. Příjem vysokých dávek vápníku a fosfátů spolu s přípravkem Rocaltrol může podobné příznaky zesílit. Součin hodnot sérového vápníku a fosfátu (Ca x P) by neměl překročit 70 mg²/dl². Vysoká koncentrace vápníku v dialyzátu může přispět k rozvoji hyperkalcémie.

Akutní příznaky intoxikace vitamínem D jsou: anorexie, bolest hlavy, zvracení, zácpa .

Chronické příznaky intoxikace vitamínem D jsou: dystrofie (slabost, pokles tělesné hmotnosti), poruchy smyslového vnímání, horečka s žízní, polyurie, dehydratace, apatie, zastavení růstu a infekce močových cest. Hyperkalcémie vede k metastatickým kalcifikacím kůry ledvin, myokardu, plic a pankreatu.

Následující opatření jsou doporučena při léčbě náhodného předávkování: okamžitý výplach žaludku nebo vyvolání zvracení k zabránění další absorpce; podání tekutého parafinu k usnadnění vylučování stolice. Je doporučeno opakované stanovení sérového vápníku. V případě přetrvávajících zvýšených koncentrací vápníku v séru mohou být podány fosfáty a kortikoidy a provedena opatření vedoucí k adekvátní diuréze. Hyperkalcémie při vyšších

hodnotách (>3,2 mmol/l) může vést k renální nedostatečnosti, zvláště pokud jsou hladiny fosfátů v krvi normální nebo zvýšené následkem poruchy renálních funkcí.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: vitamíny, ATC kód A11CC04

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Kalcitriol je nejdůležitější aktivní metabolit vitamínu D₃. Za normálních okolností je tvořen v ledvinách z prekursoru 25-hydroxycholecalciferolu.

Normální denní fyziologická tvorba kalcitriolu je 0,5 - 1,0 µg, v době zvýšené tvorby kostí je o něco vyšší (například období růstu nebo těhotenství). Kalcitriol umožňuje absorpci vápníku ze střev a reguluje mineralizaci kostí. Farmakologické působení jedné dávky kalcitriolu trvá 3 - 5 dnů.

Kalcitriol má klíčovou roli v regulaci vápníkové homeostázy, včetně aktivity osteoblastů ve skeletu.

U pacientů s výrazným postižením ledvin je syntéza endogenního kalcitriolu snížena nebo může být zcela potlačena. Tento deficit hraje klíčovou roli v rozvoji renální osteodystrofie. U pacientů s renální osteodystrofií perorální podávání přípravku Rocaltrol normalizuje sníženou střevní absorpci vápníku, hypokalcémii, zvýšené koncentrace alkalické fosfatázy a sérové koncentrace parathyroidálního hormonu. Rocaltrol rovněž upravuje histologicky pozorovatelné změny, které se vyskytují u fibrózně cystického postižení kostí a jiných poruch mineralizace.

U pacientů s pooperační hypoparatyreózou, idiopatickou hypoparatyreózou a pseudohypoparatyreózou je výsledkem léčby přípravkem Rocaltrol zmírnění hypokalcémie a jejich klinických projevů.

U pacientů s vitamín D dependentní rachitis jsou sérové koncentrace kalcitriolu nízké nebo nulové. Vzhledem k nedostatečné tvorbě endogenního kalcitriolu představuje Rocaltrol terapeutickou náhradu.

U pacientů s rachitis rezistentní na vitamín D a hypofosfatémií, u kterých jsou sníženy plazmatické koncentrace kalcitriolu, léčba přípravkem Rocaltrol redukuje tubulární eliminaci fosfátů a ve spojení se souběžnou terapií fosfáty normalizuje vývin kostí.

Pacienti s různými jinými formami rachitis například ve spojení s neonatální hepatitidou, biliární atrezií, cystinózou a nedostatečným příjmem vápníku a vitamínu D v potravě mají také prospěch z léčby přípravkem Rocaltrol.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorbce

Kalcitriol je ze střeva rychle absorbován. Vrchol sérové koncentrace po podání jedné perorální dávky od 0,25 do 1,0 µg přípravku byl stanoven během 3 - 6 hodin. Po mnohonásobném podávání je dosaženo rovnovážné plazmatické koncentrace během 7 dnů v závislosti na výši podávaných dávek.

Distribuce

Po jednotlivé perorální dávce 0,5 µg přípravku Rocaltrol vzrostla průměrná plazmatická koncentrace kalcitriolu ze základní hodnoty 40,0 ± 4,4 pg/ml na 60,0 ± 4,4 pg/ml po dvou hodinách a poté klesla na 53,0 ± 6,9 po 4 hodinách; na 50,0 ± 7,0 po 8 hodinách; na 44,0 ± 4,6 po 12 hodinách a na 41,5 ± 5,1 pg/ml po 24 hodinách. Během cirkulace a transportu v krvi jsou kalcitriol a ostatní metabolity vitamínu D vázány na specifické plazmatické bílkoviny.

Je možné předpokládat, že exogenní kalcitriol přechází z mateřské krve do fetálního krevního oběhu a do mateřského mléka.

Metabolismus

Byly identifikovány různé metabolity kalcitriolu, každý s odlišnou vitamín D aktivitou: 1 α ,25-dihydroxy-24-oxo-cholecalciferol, 1 α ,23,25-trihydroxy-24-oxo-cholecalciferol, 1 α ,24R,25-trihydroxycholecalciferol, 1 α ,25R-dihydroxycholecalciferol-26, 23S-lakton, 1 α ,25S,26-trihydroxycholecalciferol, 1 α ,25-dihydroxy-23-oxocholecalciferol, 1 α ,25R,26-trihydroxy-23-oxocholecalciferol a 1 α -hydroxy-23-karboxy-24,25,26,27-tetranorcholecalciferol.

Eliminace

Eliminační poločas kalcitriolu v séru je 9 - 10 hodin. Nicméně farmakologický účinek jednotlivé dávky trvá až 7 dnů. Kalcitriol je vylučován do žluče a podléhá enterohepatální recirkulaci.

Po intravenózním podání radioaktivně značeného kalcitriolu zdravým jedincům bylo 27 % celkové radioaktivity nalezeno ve stolici a 7 % v moči během 24 hodin.

Po perorálním podání 1 μ g radioaktivně značeného kalcitriolu zdravým jedincům bylo zhruba 10 % radioaktivity nalezeno v moči během 24 hodin. Šestý den po intravenózním podání radioaktivně značeného kalcitriolu, moč a stolice obsahovaly v průměru 16 a 49 % z celkově vyloučeného množství radioaktivity.

Farmakokinetika ve zvláštních klinických situacích

U pacientů s nefrotickým syndromem nebo u dialyzovaných pacientů byly sérové koncentrace kalcitriolu sníženy a čas nutný k dosažení vrcholu plazmatické koncentrace byl prodloužen.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Karcinogeneze, mutagenese, ovlivnění plodnosti

Dlouhodobé studie na zvířatech, které by zhodnotily karcinogenní potenciál přípravku Rocaltrol nebyly provedeny.

Neexistují žádné důkazy o mutagenním potenciálu přípravku ve studiích prováděných metodou dle Amese.

Nebyl popsán žádný významný účinek přípravku na plodnost nebo obecně na reprodukční schopnosti jako takové.

Při perorálním podávání vysokých (téměř letálních) dávek vitamínu D březím králíkům byla u plodů pozorována supraaortální stenóza.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Butylhydroxyanizol, butylhydroxytoluen, střední nasycené triacylglyceroly, želatina, glycerol 85%, nekystalovatelný sorbitol, oxid titaničitý, červený oxid železitý E 172, žlutý oxid železitý E 172

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Lahvičky: uchovávejte při teplotě do 30 °C, v původním vnitřním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Blistry: uchovávejte při teplotě do 25 °C, v původním vnitřním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

a) Lékovka z hnědého skla se šroubovacím uzávěrem, krabička

velikost balení: 30 tobolek

b) Blistr (Al / bílý neprůhledný PVC), krabička

Velikost balení: 30 tobolek (3 blistry po 10 tobolekách)

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Roche s.r.o., Praha, Česká republika

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Rocaltrol 0,25 µg 86/539/92-A/C

Rocaltrol 0,50 µg 86/539/92-B/C

9 DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

28.9.1992/ 5.8.2009

10 DATUM REVIZE TEXTU

18.8.2010