

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rocaltrol 0,25, capsules 0,25 microgram

Rocaltrol 0,5, capsules 0,5 microgram

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een capsule bevat 0,25/0,5 microgram van de werkzame stof synthetisch calcitriol (biologisch actieve vorm van vitamine D<sub>3</sub>).

Chemische benamingen: 1 $\alpha$ ,25-dihydroxycholecalciferol; (5Z-7E)-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trieën-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,25-triol.

Rocaltrol 0,25 bevat 2,87 – 4,37 mg sorbitol per 0,25 microgram capsule.

Rocaltrol 0,5 bevat 2,87 – 4,36 mg sorbitol per 0,5 microgram capsule.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsules.

Rocaltrol 0,25 is verkrijgbaar als ovale, ondoorzichtige, bruin-oranje tot rood-oranje/wit tot grijze capsules.

Rocaltrol 0,5 is verkrijgbaar als ovale, ondoorzichtige, bruin-oranje tot rood-oranje capsules.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Rocaltrol is geïndiceerd voor de behandeling van:

- Preventie en behandeling van renale osteodystrofie bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie, die al dan niet nierdialyse ondergaan.
- Postchirurgische hypoparathyreoïdie.
- Idiopathische hypoparathyreoïdie.
- Pseudohypoparathyreoïdie.
- Vitamine D-afhankelijke rachitis.
- Hypofosfatemische vitamine D-resistente rachitis.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Algemene aanbevelingen voor dosering

De optimale dagelijkse dosis Rocaltrol moet voor iedere patiënt zorgvuldig worden vastgesteld op geleide van de calciumspiegel in het serum. De behandeling met Rocaltrol moet altijd worden begonnen met de laagst mogelijke dosis. De dosis mag alleen worden verhoogd indien zorgvuldige controle van het serumcalcium plaatsvindt.

Voorwaarde voor een optimale werkzaamheid van Rocaltrol is voldoende doch geen overmatige calciuminname (voor volwassenen ongeveer 800 mg per dag) aan het begin van de therapie. Zo nodig moet extra calcium worden voorgeschreven.

Vanwege een verbeterde calciumabsorptie uit het maag-darmkanaal kan bij sommige patiënten die met Rocaltrol behandeld worden de calciuminname worden verminderd. Patiënten met een neiging tot hypercalciëmie behoeven soms maar weinig of in het geheel geen extra calcium.

## Controle van de patiënt

Tijdens de titratiefase van de behandeling met Rocaltrol dienen calciumspiegels in het serum ten minste 2 keer per week te worden gecontroleerd. Als de optimale dosering Rocaltrol is bepaald, dient het serumcalcium elke maand te worden gecontroleerd (of zo vaak als dat voor afzonderlijke indicaties hieronder staat aangegeven). Monsters voor het bepalen van het serumcalcium moeten zonder tourniquet genomen worden.

Zodra het serumcalcium tot 1 mg/100 ml (250 µmol/l) boven normaal (9-11 mg/100 ml, of 2250-2750 µmol/l) stijgt, of het serumcreatinine stijgt tot > 120 µmol/l, moet de behandeling met Rocaltrol direct worden stopgezet totdat het serumcalcium tot normale waarden is gedaald.

Tijdens perioden van hypercalciëmie dienen serumcalcium en serumfosfaat dagelijks te worden bepaald. Wanneer normale waarden zijn bereikt, kan de behandeling met Rocaltrol worden voortgezet met een dagelijkse dosis die 0,25 µg lager ligt dan de voorheen toegediende dosis. Er moet een schatting worden gemaakt van de dagelijkse calciuminname via de voeding en de inname dient zodanig te worden aangepast (zie rubriek 4.4).

## Speciale doseringsinstructies

### *Preventie en behandeling van renale osteodystrofie*

De behandeling bij patiënten met matig tot ernstig nierfalen (creatinineklaring 15 tot 55 ml/min) dient te worden begonnen met een dosis van 0,25 µg per dag. Voor patiënten met een normocalciëmie of slechts geringe hypocalciëmie is een dosis van 0,25 µg om de dag voldoende. Indien binnen twee tot vier weken geen bevredigende beïnvloeding van biochemische parameters en het klinische beeld wordt waargenomen, kan de dagelijkse dosering verhoogd worden met 0,25 µg met intervallen van twee tot vier weken. Gedurende deze periode dient het serumcalcium minstens tweemaal per week te worden bepaald. Indien hypercalciëmie wordt waargenomen, dient Rocaltrol onmiddellijk gestaakt te worden tot normocalciëmie is bereikt. De meeste patiënten reageren op een dosering tussen 0,5 µg en 1 µg per dag.

Bij dialysepatiënten kunnen hogere continue doses noodzakelijk zijn van 0,5-1,0 µg per dag. Indien patiënten zelfs hierop niet meer reageren blijkt een orale Rocaltrol stoottherapie uitgaande van een initiële dosering van 0,1 µg/kg/week, verdeeld over 2 of 3 gelijke doses 's avonds toegediend, soms effectief te zijn. De cumulatieve dosis mag echter niet meer dan 12 µg per week bedragen.

### *Hypoparathyreoïdie en rachitis*

De aanbevolen begin dosis Rocaltrol bedraagt 0,25 µg per dag, 's morgens in te nemen. Indien geen bevredigende beïnvloeding van biochemische parameters en het klinische beeld wordt waargenomen, kan de dosis met intervallen van twee tot vier weken worden verhoogd. Gedurende deze periode dient het serumcalcium minstens tweemaal per week te worden bepaald. Indien hypercalciëmie wordt waargenomen, dient Rocaltrol onmiddellijk gestaakt te worden tot normocalciëmie is bereikt. Er dient ook te worden overwogen de inname van calcium via voedsel te verlagen.

Bij patiënten met hypoparathyreoïdie ziet men soms malabsorptie; daarom kunnen in dergelijke gevallen hogere doses Rocaltrol noodzakelijk zijn.

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van calcitriol-capsules bij kinderen is niet voldoende onderzocht om doseringsaanbevelingen te kunnen geven. Beperkte gegevens zijn beschikbaar voor het gebruik van calcitriol-capsules bij pediatrische patiënten.

### *Oudere patiënten*

Voor oudere patiënten zijn geen speciale dosisaanpassingen vereist. De algemene aanbevelingen voor controle van het serumcalcium en serumcreatinine dienen te worden opgevolgd.

#### *Zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven*

Indien wordt besloten Rocaltrol voor te schrijven aan een zwangere vrouw met hypoparathyreoïdie, kan een hogere dosis vereist zijn tijdens de laatste helft van de zwangerschap, waarna de dosis postpartum en tijdens de lactatieperiode wordt verlaagd (zie ook rubriek 4.6).

### **4.3 Contra-indicaties**

Rocaltrol is gecontraïndiceerd:

- bij elke ziekte die samengaat met hypercalciëmie
- bij patiënten waarvan bekend is dat ze overgevoelig zijn voor calcitriol (of geneesmiddelen behorend tot dezelfde farmaceutische groep) of één van de hulpstoffen
- als er aanwijzingen zijn voor vitamine D-toxiciteit.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Er is een nauwe samenhang tussen een behandeling met calcitriol en de ontwikkeling van hypercalciëmie. Een plotselinge verhoging van de calciuminname tengevolge van veranderingen in het dieet (bijv. een verhoogde consumptie van zuivelproducten) of een ongecontroleerde inname van calciumpreparaten kan hypercalciëmie veroorzaken. Patiënten en hun familieleden dienen te worden gewezen op de noodzaak van het strikt naleven van het voorgeschreven dieet; tevens moet hen worden geleerd hoe ze de symptomen van hypercalciëmie kunnen herkennen.

Zodra het serumcalcium stijgt tot 1 mg/100 ml (250 µmol/l) boven normaal (9-11 mg/100 ml, of 2250-2750 µmol/l), of het serumcreatinine stijgt tot > 120 µmol/l, moet de behandeling met Rocaltrol direct worden stopgezet totdat het serumcalcium tot normale waarden is gedaald (zie rubriek 4.2). In het bijzonder geïmmobiliseerde patiënten, bijv. patiënten die een operatie hebben ondergaan, hebben kans een hypercalciëmie te ontwikkelen.

Calcitriol verhoogt de anorganische fosfaatspiegel in het serum. Hoewel dit wenselijk is bij patiënten met hypofosfatemie, moet er worden opgepast bij patiënten met een nierinsufficiëntie, omdat in dat geval gevaar bestaat voor ectopische calcificatie. In een dergelijk geval moet de fosfaatplasmaspiegel op het normale niveau worden gehouden (2-5 mg/100 ml of 0,65-1,62 mmol/l) door orale toediening van de aangewezen fosfaatbindende middelen en een dieet met een laag fosfaatgehalte. Het product van serumcalcium maal fosfaat (Ca x P) mag 70 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> niet overschrijden.

Patiënten met vitamine D-resistente rachitis (familiaire hypofosfatemie) die worden behandeld met Rocaltrol moeten hun orale fosfaattherapie voortzetten. Rekening dient echter te worden gehouden met een mogelijke stimulering van de intestinale fosfaatabsorptie door Rocaltrol, omdat dit effect de behoefte aan extra fosfaat kan veranderen.

Aangezien calcitriol de meest effectieve vitamine D-metabooliet is die er beschikbaar is, mag geen ander vitamine D-preparaat gelijktijdig worden voorgeschreven met Rocaltrol. Dit om het ontwikkelen van hypervitaminose D te vermijden.

Als de behandeling van de patiënt wordt veranderd van ergocalciferol (vitamine D<sub>2</sub>) naar calcitriol, kan het enkele maanden duren tot de ergocalciferol-spiegel in het bloed weer op de uitgangswaarde is teruggekeerd (zie rubriek 4.9).

Vanwege de korte biologische halfwaardetijd van calcitriol, hebben farmacokinetische onderzoeken een normalisatie van het verhoogde serumcalcium aangetoond binnen enkele dagen nadat de behandeling werd stopgezet, d.w.z. veel sneller dan bij een behandeling met vitamine D<sub>3</sub>-preparaten.

Patiënten met een normale nierfunctie dienen tijdens de behandeling met Rocaltrol dehydratie te vermijden. Er moet voor een voldoende vloeistoftoevoer worden gezorgd.

Bij patiënten met een normale nierfunctie kan chronische hypercalciëmie gepaard gaan met een verhoging van het serumcreatinine.

Rocaltrol capsules bevatten sorbitol. Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en inname van sorbitol (of fructose) via de voeding. Het gehalte aan sorbitol in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan invloed hebben op de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen voor oraal gebruik.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Aanwijzingen omtrent het dieet, met name instructies die verband houden met calcium-supplementen, moeten strikt worden opgevolgd. Voorts dient ongecontroleerde inname van extra calcium-bevattende producten te worden vermeden.

Gelijktijdige behandeling met een diureticum van het thiazide-type verhoogt de kans op hypercalciëmie. De calcitriol-dosering bij patiënten die een behandeling met digitalis ondergaan, dient nauwkeurig te worden bepaald, aangezien hypercalciëmie bij dergelijke patiënten cardiale aritmie kan bevorderen (zie rubriek 4.4).

Vitamine D-analoge structuren, die calciumabsorptie bevorderen, zijn functionele antagonisten van corticosteroiden, die deze absorptie tegengaan.

Magnesium bevattende geneesmiddelen (zoals antacida) mogen niet door chronisch gedialyseerde patiënten worden ingenomen tijdens de therapie met Rocaltrol, omdat dit kan leiden tot hypermagnesiëmie.

Omdat Rocaltrol het fosfaattransport in darmen, nieren en botten beïnvloedt, moet de dosering van fosfaatbindende stoffen worden aangepast op geleide van de fosfaatconcentratie in het serum (normale waarden: 2-5 mg/100 ml of 0,65-1,62 mmol/l).

Patiënten met vitamine D-resistente rachitis (familiaire hypofosfatemie) moeten hun orale fosfaattherapie voortzetten. Rekening dient echter te worden gehouden met een mogelijke stimulering van de intestinale fosfaatabsorptie door calcitriol, omdat dit effect de behoefte aan fosfaatsupplementen kan veranderen.

Galzuursequestranten waaronder colestyramine en sevelamer kunnen de intestinale absorptie van vetoplosbare vitamines verminderen en daardoor de intestinale absorptie van calcitriol verminderen.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Na toediening van bijna-fatale orale doseringen vitamine D aan zwangere konijnen is supralvulaire aortastenose gezien bij de foetussen. Er zijn geen aanwijzingen dat vitamine D teratogeen is bij de mens, zelfs bij zeer hoge doseringen. Rocaltrol mag alleen tijdens de zwangerschap worden toegediend als de voordelen hiervan opwegen tegen het mogelijke risico voor de foetus.

##### Borstvoeding

Aangenomen wordt dat exogeen calcitriol overgaat in de moedermelk. Met het oog op mogelijke hypercalciëmie bij de lacterende vrouw en mogelijke bijwerkingen van Rocaltrol bij de zuigeling, mogen vrouwen borstvoeding geven als ze met Rocaltrol worden behandeld, op voorwaarde dat de serumcalciumspiegels bij de lacterende vrouw en het kind worden gecontroleerd.

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

Op grond van het farmacodynamisch profiel van gemelde bijwerkingen wordt aangenomen dat dit middel als veilig kan worden beschouwd en dat nadelige effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen onwaarschijnlijk zijn.

## 4.8 Bijwerkingen

De meest gemelde bijwerking was hypercalciëmie.

Omdat calcitriol een vitamine D-werking bezit, kunnen bijwerkingen voorkomen die lijken op die van een vitamine D overdosering, d.w.z. een hypercalciëemiesyndroom of calciumintoxicatie (al naar gelang intensiteit en duur van de hypercalciëmie) (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

De bijwerkingen vermeld in tabel 1 zijn weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie categorie welke volgens de volgende conventie zijn gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); onbekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Overzicht van bijwerkingen bij patiënten die Rocaltrol (calcitriol) ontvingen

Systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen				Overgevoeligheid , Urticaria
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypercalciëmie <sup>a, b</sup>		Verminderde eetlust	Polydipsie, Dehydratie, Hyperfosfatemie <sup>a</sup> Gewichtsverlies
Psychische stoornissen				Apathie
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn		Spierzwakte, Sensorische stoornissen
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Buikpijn, Misselijkheid	Braken	Obstipatie, Maagpijn
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Huiduitslag		Erytheem, pruritus
Skeletspierstelsel - en bindweefsel-aandoeningen				Groeivertraging
Nier- en urineweg-aandoeningen		Infectie aan de urinewegen		Polyurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen				Calcinose <sup>a</sup> , Koorts, Dorst
Onderzoeken			Verhoogd bloedcreatinine <sup>b</sup>	

<sup>a</sup> Bij gelijktijdige hypercalciëmie en hyperfosfatemie van  $> 6$  mg/100 ml of  $> 1,9$  mmol/l, kan het komen tot calcinose; dit is zichtbaar op het röntgenbeeld.

<sup>b</sup> Laboratoriumafwijkingen: Bij patiënten met een normale nierfunctie kan chronische hypercalciëmie gepaard gaan met een verhoging van het bloedcreatinine.

### 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](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

### *Behandeling van niet-symptomatische hypercalciëmie (zie rubriek 4.2)*

Aangezien calcitriol een derivaat is van vitamine D, zijn de symptomen van een overdosering dezelfde als die van een overdosering van vitamine D. Inname van hoge doses calcium en fosfaat samen met Rocaltrol kan leiden tot gelijksoortige symptomen. Het product van serumcalcium maal fosfaat (Ca x P) mag 70 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> niet overschrijden. Een hoge calciumspiegel in het dialysaat kan bijdragen aan de ontwikkeling van hypercalciëmie.

### *Acute symptomen van vitamine D-intoxicatie*

Anorexia, hoofdpijn, braken, obstipatie.

### *Chronische symptomen*

Dystrofie (zwakte, gewichtsverlies), sensorische stoornissen, mogelijk koorts met dorst, polyurie, dehydratie, apathie, groeistilstand en infecties aan de urinewegen. Daarop ontstaat dan hypercalciëmie, met als gevolg verkalking van de nierschors, myocardium, longen en pancreas.

### *Onderstaande maatregelen dienen overwogen te worden bij de behandeling van een onvoorziene overdosering*

Onmiddellijk spoelen van de maag of braken opwekken om verdere absorptie te voorkomen.

Toedienen van vloeibare paraffine om te laxeren. Het is raadzaam verschillende malen de calciumspiegel in het serum te bepalen. Als verhoogde calciumspiegels in het serum aanhouden, kunnen fosfaten en corticosteroiden worden toegediend en kunnen maatregelen worden genomen om voldoende diurese te bewerkstelligen.

Een hogere mate van hypercalciëmie (>3,2 mmol/l) kan leiden tot nierinsufficiëntie, met name wanneer fosfaatspiegels in het bloed normaal zijn of verhoogd zijn als gevolg van verminderde nierfunctie.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vitaminen, ATC-code: A11CC04

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Calcitriol is een van de belangrijkste actieve metabolieten van vitamine D<sub>3</sub>. Gewoonlijk wordt het in de nier gevormd uit zijn precursor, 25-hydroxycholecalciferol (25-HCC). De dagelijkse fysiologische productie bedraagt normaal gesproken 0,5-1,0 µg, en is iets hoger in perioden van verhoogde botvorming, zoals tijdens de groei of zwangerschap. Calcitriol bindt aan de vitamine D-receptor. Calcitriol bevordert de intestinale absorptie van calcium en reguleert de botmineralisatie. Het farmacologisch effect van een enkele dosis calcitriol houdt ongeveer 3 tot 5 dagen aan.

Bij patiënten met een duidelijke nierinsufficiëntie is de synthese van endogeen calcitriol dienovereenkomstig beperkt of kan zelfs helemaal stoppen. Dit tekort speelt een centrale rol in de ontwikkeling van renale osteodystrofie.

Bij patiënten die aan renale osteodystrofie lijden normaliseert orale toediening van Rocaltrol de verminderde intestinale absorptie van calcium, de hypocalciëmie, de verhoogde alkalische fosfataspiegel in het serum en een verhoogde concentratie van parathyroïdhormoon in het serum. Het middel verlicht pijn in botten en spieren.

Bij patiënten met postchirurgische hypoparathyreoïdie, idiopathische hypoparathyreoïdie en pseudohypoparathyreoïdie wordt hypocalciëmie en de daarmee in verband staande klinische verschijnselen door de Rocaltrol-therapie verminderd.

Patiënten met vitamine D-afhankelijke rachitis hebben slechts weinig of helemaal geen calcitriol in het serum. Omdat de endogene productie van calcitriol in de nieren onvoldoende is, moet Rocaltrol als een substitutietherapie worden beschouwd.

Bij patiënten met vitamine D-resistente rachitis en hypofosfatemie, met verlaagde calcitriolspiegel in het plasma, wordt door een behandeling met Rocaltrol de tubulaire eliminatie van fosfaten verminderd en wordt in samenhang met een gelijktijdige fosfaatbehandeling, de botontwikkeling genormaliseerd.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Algemene kenmerken van het werkzame bestanddeel

#### Absorptie

Na toediening van een enkelvoudige orale dosis van 0,25 tot 1,0 µg Rocaltrol werden binnen 2-6 uur piek serumconcentraties bereikt.

#### Distributie

Tijdens het transport door het bloed zijn calcitriol en andere vitamine D-metabolieten gebonden aan specifieke plasma-eiwitten.

#### Metabolisme

Calcitriol wordt gehydroxyleerd en geoxideerd in de nier en in de lever voornamelijk door een specifiek cytochroom P450 isoenzym, CYP24A1.

Er zijn verschillende metabolieten van calcitriol geïdentificeerd, die elk verschillende mate van vitamine-D-activiteit vertonen.

#### Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van calcitriol in plasma varieert tussen de 5 en 8 uur. De eliminatie- en absorptiekinetiek van calcitriol blijft lineair in een zeer breed dosisbereik tot een enkelvoudige orale dosis van 165 µg. Het farmacologisch effect van een enkelvoudige dosis calcitriol houdt ten minste 4 dagen aan. Calcitriol wordt via de gal uitgescheiden en kan een enterohepatische kringloop ondergaan.

#### Kenmerken bij patiënten

Bij patiënten met een nefrotisch syndroom of bij patiënten die hemodialyse ondergaan, werden lagere calcitriolspiegels in het serum gevonden en duurde het langer voordat piekconcentraties werden bereikt.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Langdurige studies bij ratten en honden wijzen erop dat calcitriol in doseringen equivalent aan de gebruikelijke humane dosis geen nadelige effecten veroorzaakte. Bij hogere doseringen werden veranderingen gezien die primair het gevolg bleken te zijn van een langdurige calciëmie.

Reproductiviteitsstudies bij ratten met hoge doses lieten geen nadelige effecten zien op de reproductiviteit. Bij konijnen zijn foetale afwijkingen (supravalvulaire aortastenose) waargenomen bij hoge, maternaal toxische doseringen. Relevantie voor de mens is onwaarschijnlijk.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

*Inhoud van de capsules:*

Butylhydroxyanisol (E320)

Butylhydroxytolueen (E321)

Triglyceriden met middellange vetzuurketens

*Capsulehuls:*

Gelatine

Glycerol

Sorbitol (E420)

Mannitol

Gehydrogeneerde producten van gedeeltelijk gehydrolyseerd zetmeel

Titaandioxide (E171)

Rood en geel ijzeroxide (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Blisterverpakking: Bewaren beneden 25°C.

De blisterverpakking in de oorspronkelijke buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht en vocht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Capsules (bruin-oranje tot rood-oranje/wit tot grijs) 0,25 µg: 30 stuks in PVC-doordrukstrips.

Capsules (bruin-oranje tot rood-oranje) 0,5 µg: 30 stuks in PVC-doordrukstrips.

### **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**

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

Copenhagen Towers

Ørestads Boulevard 108, 5.tv

DK-2300 København S

Denmarken

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Rocaltrol 0,25, capsules 0,25 microgram    RVG 08285

Rocaltrol 0,5, capsules 0,5 microgram      RVG 08286



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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 mei 1980

Datum van laatste verlenging: 13 mei 2015

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 7: 21 oktober 2020