

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ROCALTROL, 0,25 mikrogrammi pehmekapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pehmekapsel sisaldab toimeainena 0,25 mikrogrammi kaltsitriooli.

INN. *Calcitriolum*

Abiained vt 6.1.

3. RAVIMVORM

Pehmekapslid.

Ovaalne, läbipaistmatu, ühelt poolt on pruunikas-oranž kuni punakas-oranž ja teiselt poolt valget värvi pehmekapsel, mis sisaldab 0,25 mikrogrammi toimeainet õlilahuses.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Röntgenoloogiliselt tõestatud postmenopausaalne osteoporoos (kompleksravi osa).
- Renaalne osteodüstroofia kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel, eelkõige hemodialüüsravi korral.
- Operatsioonijärgne ja idiopaatiline hüpoparatiireoos.
- Pseudohüpoparatiireoos.
- D-vitamiinsõltuv rahhiit.
- D-vitamiinresistentne rahhiit koos hüpofosfateemiaga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Pehmekapslid neelatakse koos vedelikuga tervetena alla, eelistatult söögi ajal.

Optimaalne ööpäevane annus tuleb iga patsiendi puhul eraldi kindlaks teha, arvestades kaltsiumi sisaldust veres.

Ravi tuleb alati alustada väikseima võimaliku annusega. Annuseid tohib tõsta ainult hoolikalt seerumi kaltsiumisisaldust jälgides.

Ravi stabilisatsioonifaasis tuleb kaltsiumi sisaldust seerumis määrata vähemalt kaks korda nädalas.

Kui optimaalne annus on kindlaks määratud, tuleks kaltsiumisisaldust seerumis määrata üks kord kuus (lisainformatsioon individuaalsete näidustuste kohta on äratoodud allpool). Kaltsiumisisalduse määramiseks tuleb vereanalüüs võtta ilma žgutita. Kui kaltsiumi sisaldus tõuseb 1 mg/100 ml (250 µmol/l) üle normi (9...11 mg/100 ml või 2250...2750 µmol/l) või kreatiniini sisaldus seerumis suureneb üle 120 µmol/l, tuleb ravi katkestada kuni kaltsiumitaseme normaliseerumiseni.

Kogu hüperkalteemia püsimise vältel tuleb kaltsiumi ja fosfaatide sisaldust seerumis kontrollida iga päev. Kui tase on normaliseerunud, jätkatakse ravi varasemast ööpäevasest annusest 0,25 µg võrra väiksemate annustega. Soovitatav on arvutada ööpäevase toiduga saadav kaltsiumi kogus ja muuta vajaduse korral toidusedelit.

Rocaltrol'i efektiivuse eelduseks on optimaalne (kuid mitte liigne) kaltsiumisisaldus toidus (täiskasvanud: umbes 800 mg päevas). Vajalik võib olla kaltsiumipreparaatide lisamine toidule.

Kuna kaltsiumi imendumine seedetraktist paraneb, võivad osad kaltsitriooli võtvad patsiendid vajada väiksema kaltsiumisisaldusega toitu. Hüperkaltseemiale kalduvatel patsientidel on kaltsiumi lisavajadus väiksem või puudub üldse.

Menopausijärgne osteoporoos

0,25 µg kaltsitriooli kaks korda päevas.

Kaltsiumi ja kreatiniini sisaldust seerumis tuleks määrata 4 nädala, 3 ja 6 kuu möödudes ravi alustamisest ning seejärel iga 6 kuu järel.

Renaalne osteodüstroofia (dialüüsipatsiendid)

Algannus on 0,25 µg päevas. Normaalse või kergelt langenud kaltsiumitaseme puhul piisab 0,25 µg kaltsitriooli manustamisest ülepäeviti. Kui kliiniliste ja biokeemiliste näitajate järgi on ravivastus 2...4 nädala möödudes ebapiisav, võib annust tõsta iga 2...4 nädala järel 0,25 µg päevas. Selles perioodis tuleb kaltsiumisisaldust seerumis määrata vähemalt kaks korda nädalas. Enamusel patsientidest avaldub toime 0,5...1,0 µg kaltsitriooli manustamisel päevas. Teiste vajalike ettevaatusabinõude kohta lisainformatsiooni saamiseks vt 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel.

Hüoparatüreos ja rahhiit

Soovitav algannus on 0,25 µg ööpäevas, võetuna hommikuti. Kui kliiniliste ja biokeemiliste näitajate järgi on ravivastus 2...4 nädala möödudes ebapiisav, võib annust tõsta iga 2...4 nädala järel 0,25 µg päevas. Selles perioodis tuleb kaltsiumi sisaldust seerumis määrata vähemalt kaks korda nädalas.

Hüoparatüreosiga patsientidel võib esineda malabsorptsiooni. Sellistel juhtudel on vajalikud kõrgemad annused.

Kaltsitriooli määramisel rasedatele tuleks arvestada, et raseduse teises pooles vajatakse kõrgemaid ravimi annuseid. Pärast sünnitust või imetamise ajal tuleb annust langetada.

Tsükliline ravi (pulssravi)

Tsükliline ravi 2...3 korda nädalas võetava kaltsitriooliga on osutunud tõhusaks patsientidele, kelle puhul pidev ravi ei ole andnud tulemust.

Eakad patsiendid

Annuseid ei ole vaja muuta. Tuleb järgida üldist skeemi seerumi kaltsiumi- ja kreatiniinisalduse määramisel.

Lapsed

Kaltsitriooli kapslite ohutust ja efektiivsust lastel ei ole piisavalt uuritud, mistõttu ei ole võimalik anda soovitusi annustamise kohta. Kaltsitriooli kapslite kasutamise kohta lastel on saadud piiratud hulgal andmeid.

4.3 Vastunäidustused

Rocaltrol on vastunäidustatud:

- kõikide haiguste puhul, millega kaasneb hüperkaltseemia;
- patsientidel, kellel esineb teadaolev ülitundlikkus kaltsitriooli (või sama klassi ravimite) või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes;
- kui esinevad D-vitamiini mürgistuse tunnused.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kaltsitriooli kasutamise ja hüperkaltseemia tekke vahel on leitud tihe seos. Järsk kaltsiumisisalduse tõus toidus (nt piimatoodete kasutamise suurenemine) või kaltsiumipreparaatide kontrollimatu kasutamine võib vallandada hüperkaltseemia.

Patsiente ja nende perekonnaliikmeid tuleks juhendada, et äärmiselt oluline on määratud dieedi range järgimine. Samuti tuleb patsiente ja nende perekonnaliikmeid õpetada, kuidas ära tunda hüperkaltseemia sümptomeid.

Kui kaltsiumisisaldus seerumis suureneb 1 mg/100 ml (250 µmol/l) üle normi (9...11 mg/100 ml või 2250...2750 µmol/l) või seerumi kreatiniinisaldus suureneb üle 120 µmol/l, tuleb ravi Rocaltrol'iga otsekohe lõpetada kuni kaltsiumitaseme normaliseerumiseni (vt lõik 4.2).

Hüperkaltseemia risk on suurem eelkõige immobilisatsiooni korral, näiteks pärast operatsiooni.

Kaltsitriool suurendab anorgaaniliste fosfaatide sisaldust seerumis. See on küll soovitavaks toimeks hüpofosfateemiaga patsientidele, kuid neerupuudulikkusega patsientide puhul on vajalik ettevaatus, kuna kaasneb oht ektoopiliste kaltsifikaatide tekkeks. Nendel juhtudel tuleb plasma fosfaatide sisaldust hoida normiväärtuste piires (2...5 mg/100 ml või 0,65...1,62 mmol/l), manustades suu kaudu fosfaate siduvaid ravimeid ja rakendades madala fosfaadisaldusega dieeti. Kaltsium korda fosfaadi (Ca x P) produkti sisaldus seerumis ei tohi ületada 70 mg²/dl².

D-vitamiinresistentse rahhiidiga patsiendid (perekondlik hüpofosfateemia), keda ravitakse Rocaltrol'iga, peaksid jätkama suukaudset fosfaatravi. Meeles tuleks aga pidada, et Rocaltrol võib suurendada fosfaatide imendumist seedetraktist ja seega muuta vajadust fosfaadipreparaatide suhtes.

Kuna kaltsitriool on kõige aktiivsem D-vitamiini metaboliit, ei tohi Rocaltrol'i manustamise ajal teisi D-vitamiini preparaate määrata. See aitab vältida D hüpervitaminoosi teket.

Kui patsient läheb ergokaltsiferoolilt (vitamiin D₂) üle kaltsitrioolile, võib ergokaltsiferooli seerumitase langeda algväärtuseni alles mõne kuu vältel (vt lõik 4.9).

Normaalse neerufunktsiooniga patsiendid peaksid Rocaltrol'i võtmise ajal vältima dehüdratsiooni. Juua piisavas koguses vedelikku.

Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel võib kroonilise hüperkaltseemiaga kaasneda seerumi kreatiniinisalduse tõus.

Rocaltrol kapslid sisaldavad sorbitooli. Rocaltrol kapsleid ei tohi võtta patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik fruktoosi talumatus.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Rocaltrol-ravi ajal ei tohi manustada farmakoloogilistes annustes D-vitamiini ega selle derivaate, et vältida võimalikke aditiivseid mõjusid ja hüperkaltseemiat.

Rangelt tuleb järgida dieeti, eriti mis puudutab täiendava kaltsiumi manustamist. Vältida tuleks käsikäsi olevate kaltsiumipreparaatide võtmist.

Kasutamine koos tiasiiddiureetikumidega suurendab riski hüperkaltseemia tekkeks. Digitaalse preparaate võtvatele patsientidele tuleb kaltsitriooli manustada ettevaatusega, kuna hüperkaltseemia võib nendel patsientidel põhjustada südamerütmi häireid (vt lõik 4.4).

D - vitamiini analoogide vahel esineb funktsionaalne antagonism, mis võib suurendada kaltsiumi ja seda inhibeerivate kortikosteroidide imendumist.

Pikaajalist hemodialüüsravi saavad patsiendid ei tohi Rocaltrol-ravi ajal võtta magneesiumi sisaldavaid preparaate (näiteks antatsiidid), kuna esineb oht hüpermagneesemia tekkeks.

Kuna kaltsitriool mõjutab fosfaatide transporti sooles, neerudes ja luudes, tuleb fosfaate siduvate ravimite annuseid kohandada vastavalt fosfaatide sisaldusele seerumis (normaaltase: 2...5 mg/100 ml, st 0,65...1,62 mmol/l).

D-vitamiinresistentse rahhiidiga (perekondlik hüpofosfateemia) patsiendid peaksid jätkama suukaudset fosfaatide manustamist. Meeles tuleks pidada, et kaltsitriool võib suurendada fosfaatide imendumist seedetraktist ja seetõttu võib osutuda vajalikuks fosfaatide annuse kohandamine.

Sapphapete sekvestrandid, sh kolestüramiin ja sevelameer, võivad vähendada rasvlahustuvate vitamiinide, samuti kaltsitriooli imendumist seedetraktist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Tiinete küülikutega läbiviidud loomkatsetes põhjustasid D-vitamiini subletaalsed suukaudsed annused loodetel supravulvaarset aordistenoosi.

Puuduvad tõendid, mille järgi oleks D-vitamiin inimestele teratogeense toimega, isegi väga suurtes annustes. Kaltsitriooli tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui saadav kasu ületab võimalikud riskid lootele.

Tõenäoliselt eritub eksogeenne kaltsitriool rinnapiima. Emal võib tekkida hüperkaltsiemia ja rinnapiima toidul oleval imikul on oht kõrvaltoimete tekkeks. Ema võib kaltsitriooli võtmise ajal last rinnaga toita ainult juhul, kui nii emal kui ka imikul kontrollitakse kaltsiumisisaldust seerumis.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kirjeldataud kõrvaltoimete farmakodünaamilise profiili põhjal on preparaat ohutu ning ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Allpool loetletud kõrvaltoimed on saadud Rocaltrol'i kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgsel perioodil.

Kõige sagedamini kirjeldataud kõrvaltoime oli hüperkaltsiemia.

Tabelis 1 on kõrvaltoimed loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kategooriate järgi, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1 Rocaltrol'i (kaltsitriool) saanud patsientidel esinenud kõrvaltoimete kokkuvõte

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Immuunsüsteemi häired				Ülitundlikkus, nõgestõbi
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüperkaltsiemia		Söögiisu vähenemine	Liigjanus, dehüdratsioon, kehakaalu langus
Psühhiaatrilised häired				Apaatia
Närvisüsteemi häired		Peavalu		Lihasnõrkus, tundeärid
Seedetrakti häired		Kõhuvalu, iiveldus	Oksendamine	Kõhukinnisus, ülakõhuvalu

Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve		Nahapunetus, sügelus
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused				Kasvupeetus
Neerude ja kuseteede häired		Kuseteede infektsioon		Polüuuria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid				Kaltsinoos, palavik, janu
Uuringud			Vere kreatiniinisalduse suurenemine	

Kliinilised uuringud

Kuna kaltsitriool on D-vitamiinile sarnaste toimetega, sarnanevad kõrvaltoimed D-vitamiini üleannustamisel täheldavatele nähtudele: hüperkaltsemia sündroomile või kaltsiumi mürgistusele (olenevalt hüperkaltsemia raskusest ja kestusest) (vt lõigud 4.2 ja 4.4), Aeg-ajalt võivad ägedate sümptomitena tekkida söögiisu vähenemine, peavalu, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu või ülakõhuvalu ja kõhukinnisus.

Seoses kaltsitriooli lühikese bioloogilise poolväärtusajaga on farmakokineetika uuringutes täheldatud kaltsiumi seerumisalduse tõusu normaliseerumist mõne päeva jooksul pärast ravi ärajätmist st. palju kiiremini võrreldes D₃-vitamiini preparaatidega.

Krooniliste sümptomitena võivad tekkida lihaskrampid, kehakaalu langus, tundlikkushäired, palavik, janu, liigjanusus, polüuuria, dehüdratsioon, apaatia, kasvupeetus ja kuseteede infektsioon.

Samaaegsel hüperkaltsemia ja hüperfosfateemia (>6 mg/100 ml, st >1,9 mmol/l) esinemisel võib tekkida kaltsinoos, mis on nähtav röntgenoloogiliselt

Võivad tekkida ülitundlikkusreaktsioonid, sh lööve, nahapunetus, sügelus ja nõgestõbi.

Laboratoorsed kõrvalekalded

Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel võib kroonilise hüperkaltsemia seondult kaasneda seerumi kreatiniinisalduse tõus.

Müügiloo saamise järgsed andmed

Rocaltrol'i on kliiniliselt kasutatud üle 15 aasta ja kõikide näidustuste puhul teatatud kõrvaltoimete (kaasa arvatud hüperkaltsemia) esinemissagedus on olnud 0,001% või vähem.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Asümptomaatilise hüperkaltsemia ravi: (vt lõik 4.2).

Kuna kaltsitriool on D-vitamiini derivaat, on selle üleannustamise sümptomid samad, mis D-vitamiini puhul.

Suurtes annustes kaltsiumi ja fosfaatide manustamine koos Rocaltrol'iga võib põhjustada sarnaseid sümptomeid. Kaltsium korda fosfaadi ($\text{Ca} \times \text{P}$) produkti sisaldus seerumis ei tohi ületada $70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$. Kõrge kaltsiumisisaldus dialüsaadis võib viidata hüperkalteemia tekkele.

Ägeda D-vitamiini mürgistuse sümptomid: isutus, peavalu, oksendamine, kõhukinnisus. Kroonilise D-vitamiini mürgistuse sümptomid: düstroofia (nõrkus, kaalu langus), tundlikkuse häired, palavik koos janutundega, polüuuria, dehüdratsioon, apaatia, kasvupeetus ja kuseteede infektsioonid. Hüperkalteemia tagajärjel võivad tekkida metastaatilised kaltsifikaadid neerukoos, müokardis, kopsudes ja kõhunäärmes.

Juhusliku üleannustamise korral kaaluda järgmiste meetmete rakendamist: kohene maoloputus või oksendamise esilekutsumine, et vältida edasist imendumist. Vedela parafiini manustamine, et soodustada roojaeritust. Soovitatav on korduv seerumi kaltsiumisisalduse määramine.

Kui kaltsiumi tase seerumis püsib kõrgena, võib manustada fosfaate ja kortikosteroide ning võtta kasutusele vastavad ravimeetmed adekvaatse diureesi tagamiseks.

Väljendunud hüperkalteemia ($>3,2 \text{ mmol/l}$) võib viia neerupuudulikkuse tekkeni, eriti kui fosfaatide sisaldus veres on normaalne või kõrgeenenud neerufunktsiooni häirete tõttu.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: vitamiin D ja selle analoogid, ATC-kood: A11CC04.

Kaltsitriool on kõige aktiivsem teadaolev D_3 -vitamiini vorm, mis stimuleerib kaltsiumi transporti läbi sooleseina.

Kaltsitriooli bioloogilised toimed avalduvad D-vitamiini retseptori vahendusel. See on nukleaarne hormoonretseptor, mis on ekspresseeritud enamikel rakutüüpidel ja funktsioneerib ligandi poolt aktiveeritud transkriptsioonifaktorina, mis seondub spetsiifiliste DNA seondumiskohtadega, et muuta sihtgeenide ekspressiooni.

Kaltsitriool kuulub tähtsaimate D_3 -vitamiini aktiivsete metaboliitide hulka. Organismis tekib ta neerudes vastavast eelühendist 25-hüdroksükolekaltsiferoolist (25-HCC). Kaltsitriooli endogeenne produktsioon on tavaliselt vahemikus $0,5 \dots 1 \mu\text{g}$ ööpäevas ja maksimaalne tase saavutatakse luukasvu intensiivses perioodis (näiteks kasvuaasta või raseduse ajal). Kaltsitriool soodustab kaltsiumi imendumist seedetraktist ja reguleerib luu mineralisatsiooniprotsesse.

Kaltsitrioolil on põhiroll kaltsiumi homöostaasi regulatsioonis (soodustab lisaks ka osteoblastide aktiivsust luustikus), mis on ka osteoporoosi ravi farmakoloogiliseks aluseks kaltsitriooli puhul.

Kolm aastat kestnud avatud uuringus, kus osales 619 menopausijärgse osteoporoosiga naist, täheldati luumurdude esinemissageduse langust vähemalt kaheaastase ravi järel. Sellist mõju täheldati patsientidel, kellel esines uuringu alustamisel kuni viie selgroolüli murd.

Märkimisväärse neerupuudulikkusega ning eelkõige pikaajalist hemodialüüsravi saanud patsientidel väheneb kaltsitriooli endogeenne süntees pidevalt ja võib lõpuks ka lõppeda. See muutus mängib põhirolli renaalse osteodüstroofia tekkes.

Renaalse osteodüstroofiaga patsientide puhul normaliseerib suu kaudu manustatud kaltsitriool kaltsiumi imendumist seedetraktist ja aitab normaliseerida või langetada tõusnud alkaalse fosfataasi ja parathormooni taset seerumis. Leevendab luu- ja lihasevalu ning korrigeerib histoloogilised muutused, mis tekivad *osteitis fibrosa* ja teiste mineralisatsiooni häirete puhul.

Operatsioonijärgse hüpoparatiireosiga, idiopaatilise hüpoparatiireosiga või pseudohüpoparatiireosiga patsientidel väheneb kaltsitriool-ravi ajal hüpokaltseemia ja paraneb haiguse kliiniline pilt.

D-vitamiinsõltuva rahhiidiga patsientidel on kaltsitriooli tase seerumis madal või olematu. Kuna kaltsitriooli endogeenne produktsioon neerudes on ebapiisav, tuleks kaaluda asendusravi kaltsitriooliga.

Kui D-vitamiinresistentse rahhiidi ja hüpofosfateemiaga patsientidel on kaltsitriooli sisaldus plasmas langenud, vähendab kaltsitriooli juurde manustamine fosfaatide eritumist neerutorukeste kaudu ja normaliseerib koos samaaegse fosfaatraviga luukoe arengut.

Rocaltrol-ravi tõhusust on näidatud ka rahhiidi teiste vormide puhul, nt. neonataalse hepatiidi, biliaarse atreesia, tsüstinoosi puhul või kaltsiumi ja D-vitamiini puuduse korral toidus.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast Rocaltrol'i 0,25...1,0 µg ühekordse suukaudse annuse manustamist saabus maksimaalne plasmakontsentratsioon 2...6 tunni jooksul.

Jaotumine

Veres on kaltsitriool ja teised D-vitamiini metaboliidid seondunud spetsiifilistele plasmaproteiinidele.

Metabolism

Kaltsitriool hüdroksüülub ja oksüdeerub neerudes ja maksas spetsiifilise tsütokroom P450 isoensüümi CYP24A1 vahendusel.

Kindlaks on tehtud hulk kaltsitriooli metaboliite, mis kõik omavad erinevaid D-vitamiini toimeid.

Eritumine

Kaltsitriooli eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on vahemikus 5...8 tundi.

Kaltsitriooli eliminatsiooni ja imendumise kineetika on lineaarne väga laias annusevahemikus kuni ühekordse suukaudse annuseni 165 mikrogrammi. Kaltsitriooli ühekordse annuse farmakoloogiline toime kestab vähemalt 4 päeva. Kaltsitriool eritub sapiga ja võib läbida enterohepaatilise vereringe. Nefrootilise sündroomi või hemodialüüsravi korral oli kaltsitriooli sisaldus seerumis madalam ja maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutati pikema ajaga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuuekuulises toksilisuse uuringutes rottide ja koertega kasutati ühekordse ööpäevase annusena 20 ng/kg kaltsitriooli (kahekordne terapeutiline annus inimestele), mille järgselt täheldati prolongeeritud hüperkaltseemiana väljendunud kergeid toksilisuse nähtusid. Annuse 80 ng/kg kasutamisel olid need sümptomid enam väljendunud.

Kahes *in vitro* uuringus ei täheldatud kaltsitrioolil mutageenset toimet. Edasisi mutageensuse teste läbi ei viidud.

Kartsinogeensuse uuringuid pole teostatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Butüülhüdroksüanisool 16 µg, butüülhüdroksütolueen 16 µg, keskmise ahelaga triglütseriidid, želatiin, glütserool 85%, Karion 85 mis sisaldab sorbitooli, mannitooli ja hüdrogeenitud hüdrolüüsitud tärklis, titaandioksiid (E 171), punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172).

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida sisepakend välispakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Vinüülakrüülkattega alumiiniumfooliumist pealisega PVC-fooliumist blisterpakendid.
Pehmekapslid 0,25 µg, 30 tk pakendis.

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Ei ole kohaldatav.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Roche Eesti OÜ
Lõõtsa 2
11415 Tallinn, Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBER

053994

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

14.06.1999/15.09.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud septembris 2014