

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. NOME DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE:

DIFIX 0,25 microgrammi capsule molli
DIFIX 0,50 microgrammi capsule molli

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula da 0,25 microgrammi contiene:
Principio attivo: calcitriolo 0,25 microgrammi.
Eccipienti: contiene sorbitolo

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1".

Ogni capsula da 0.50 microgrammi contiene:
Principio attivo: calcitriolo 0,50 microgrammi.
Eccipienti: contiene sorbitolo

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1".

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule molli

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Osteodistrofia renale in pazienti con insufficienza renale cronica, in particolare in quelli sottoposti ad emodialisi.

Ipoparatiroidismo, di tipo sia idiopatico che chirurgico.

Pseudoipoparatiroidismo.

Rachitismo ipofosfatemico vitamina D-resistente.

Rachitismo familiare vitamina D pseudo-dipendente.

Osteoporosi post-menopausale: la diagnosi differenziale dovrà accuratamente escludere condizioni che presentano sintomatologie a carico dello scheletro simili, quali il mieloma multiplo e le osteolisi tumorali, per le quali il trattamento con DIFIX non è indicato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose giornaliera ottimale di DIFIX va stabilita accuratamente in ogni paziente sulla base dei valori della calcemia.

Osteodistrofia renale: l'efficacia del trattamento e' condizionata dalla contemporanea assunzione di calcio: nei soggetti adulti l'apporto supplementare di calcio deve essere di 600-1000 mg al giorno.

La dose iniziale raccomandata di DIFIX e' di 0,25 mcg al giorno; nei pazienti con calcemia normale o solo leggermente ridotta, sono sufficienti dosi iniziali di 0,25 mcg ogni 2 giorni. Se dopo 2-4 settimane non si osservano miglioramenti del quadro clinico e dei parametri biochimici, la dose di DIFIX va aumentata di 0,25 mcg al giorno ad intervalli di 2-4 settimane. Durante questo periodo la calcemia va controllata almeno due volte la settimana e, se si riscontra ipercalcemia, la somministrazione di DIFIX e quella addizionale di

calcio vanno immediatamente sospese sinche' la calcemia rientra in limiti normali.

La terapia sarà quindi ripresa con una posologia giornaliera inferiore di 0,25 mcg rispetto alla precedente.

La dose giornaliera ottimale di DIFIX, da stabilire secondo le modalità prima indicate, e' nella maggior parte dei pazienti compresa tra 0,5 mcg e 1 mcg. Posologie piu' elevate possono rendersi necessarie in caso di contemporanea somministrazione di barbiturici o di anticonvulsivanti.

Ipoparatiroidismo e rachitismo: la dose raccomandata di DIFIX e' di 0,25 mcg al giorno, da somministrarsi al mattino. Nel caso non si noti miglioramento nei parametri clinici e biochimici, la dose puo' essere aumentata, ogni 2-4 settimane. Durante questo intervallo, la calcemia va determinata almeno 2 volte la settimana.

Nei pazienti con ipoparatiroidismo, si puo' osservare talvolta una sindrome da malassorbimento; in questi casi possono occorrere dosi piu' elevate di DIFIX.

Osteoporosi post-menopausale: si consiglia di iniziare con la somministrazione di 0,5 mcg due volte al giorno e, se i livelli calcemici non presentano variazioni significative, continuare con questo dosaggio.

A differenza dell'osteodistrofia renale, e' assolutamente da evitare un apporto supplementare di calcio.

Durante il primo mese di terapia, la calcemia va controllata almeno una volta alla settimana. In caso di ipercalcemia (>11,5 mg/100 ml), la somministrazione di DIFIX va sospesa sino al ripristino della normocalcemia.

A giudizio del medico e' possibile l'associazione con la calcitonina (soprattutto in caso di osteoporosi ad alto turnover).

Informazioni di carattere generale: stabilita la posologia ottimale, e' sufficiente un controllo della calcemia una volta al mese.

Nel caso in cui il livello sierico del calcio superi di 1 mg per 100 ml i valori normali (mg 9/11/100 ml) la dose di DIFIX va ridotta considerevolmente o il trattamento va interrotto fino a quando si sia ristabilita la normale calcemia.

Per favorire la rapida normalizzazione dei valori del calcio sierico si puo' anche cessare la somministrazione supplementare di calcio prevista nel trattamento dell'osteodistrofia renale, dell'ipoparatiroidismo e del rachitismo. Deve pur essere limitato il quantitativo di calcio introdotto con la dieta.

Nel periodo di ipercalcemia, e' necessario eseguire quotidianamente il controllo dei livelli serici del calcio e del fosforo. Ripristinati i valori normali, il trattamento con DIFIX, puo' essere ripreso con una dose giornaliera piu' bassa di 0,25 mcg rispetto a quella precedente.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia del calcitriolo in capsule nei bambini non sono state studiate sufficientemente per formulare raccomandazioni sul dosaggio. Sono disponibili dati limitati sul calcitriolo in capsule nei pazienti pediatrici.

4.3 Controindicazioni

DIFIX é controindicato:

- in pazienti con nota ipersensibilità a calcitriolo (o a farmaci della stessa classe) e ad uno qualsiasi degli eccipienti
- in tutti i disturbi associati ad ipercalcemia
- se vi é evidenza di tossicità dovuta alla vitamina D

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Esiste una stretta relazione tra il trattamento con calcitriolo e lo sviluppo di ipercalcemia.

Possono scatenare l'ipercalcemia un brusco rialzo dell'assunzione di calcio risultante da cambiamenti nella dieta (ad es. aumentato consumo di latticini) o l'assunzione incontrollata di preparazioni a base di calcio.

Si deve raccomandare ai pazienti ed alle loro famiglie l'obbligatorietà ad una stretta adesione alla dieta prescritta ed è necessario istruirli su come riconoscere i sintomi dell'ipercalcemia. Non appena i livelli di calcio sierico salgono a 1mg/100 ml (250µmol/l) oltre la concentrazione normale (9-11mg/100ml, o 2250-2750µmol/l), o la creatinina sierica aumenta a >120µmol/l, il trattamento con DIFIX deve essere interrotto immediatamente sino a ristabilire normali concentrazioni di calcio (vedi sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Sono particolarmente esposti al rischio di ipercalcemia i pazienti immobilizzati, come ad esempio quelli che sono stati sottoposti ad intervento chirurgico.

Calcitriolo eleva i livelli sierici di fosfato inorganico.

Mentre questo è auspicabile in pazienti con ipofosfemia, si richiede invece cautela in pazienti con insufficienza renale a causa del rischio di calcificazione ectopica.

In questi casi, il livello di fosfato nel plasma deve essere mantenuto ad una concentrazione normale (2-5mg/100ml o 0.65-1.62mmol/l) tramite somministrazione orale di appropriati agenti leganti il fosfato ed una dieta a basso contenuto di fosfato.

Il risultato ottenuto moltiplicando il valore della calcemia per quello della fosfemia (Ca X P) non deve superare i 70 mg²/dl².

Devono continuare la loro terapia orale di fosfato i pazienti con rachitismo da resistenza a vitamina D (ipofosfemia familiare) che vengono trattati con DIFIX.

Tuttavia è necessario tenere in considerazione una possibile stimolazione dell'assorbimento intestinale di fosfato, visto che questo effetto può modificarne il bisogno supplementare.

Poiché il calcitriolo è il metabolita disponibile più efficace della vitamina D, non si deve prescrivere nessun'altra preparazione a base di vitamina D durante il trattamento con DIFIX, assicurando in questo modo che lo sviluppo di una ipervitaminosi D venga evitato.

Se il paziente passa da una terapia con ergocalciferolo (vitamina D₂) a calcitriolo, potrebbero essere necessari molti mesi prima che la concentrazione ematica di ergocalciferolo ritorni ai valori base (vedi sezione 4.9 Sovradosaggio).

I pazienti con una funzione renale normale che assumono DIFIX devono evitare la disidratazione.

Si deve sempre mantenere un'adeguata assunzione di liquidi.

In pazienti con una funzione renale normale, ipercalcemia cronica può essere associata ad un aumento di creatinina sierica.

La caduta dei valori della fosfatasi alcalina anticipa in genere la comparsa di ipercalcemia e può quindi essere un sintomo premonitore di quest'ultima.

Nelle pazienti affette da osteoporosi post-menopausale è indispensabile un controllo accurato della funzionalità renale e della calcemia prima di iniziare la terapia e ad intervalli regolari nel corso del trattamento con DIFIX.

La sicurezza e l'efficacia di DIFIX nel bambino al di sotto dei 3 anni di età non sono ancora state stabilite, pertanto l'uso è da riservare, a giudizio del medico, ai casi di assoluta necessità.

Le capsule di DIFIX contengono sorbitolo. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono prendere questo medicinale.

4.5 **Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Dal momento che il calcitriolo é il metabolita disponibile piú efficace della vitamina D, non si deve prescrivere nessun'altra preparazione a base di vitamina D durante il trattamento con calcitriolo, assicurando in questo modo che lo sviluppo di una ipervitaminosi D venga evitato. Se il paziente passa da una terapia con ergocalciferolo (vitamina D₂) a calcitriolo, potrebbero essere necessari molti mesi prima che la concentrazione ematica di ergocalciferolo ritorni a valori base.

Devono essere evitate dosi farmacologiche di vitamina D e suoi derivati durante il trattamento con DIFIX per evitare possibili effetti addizionali e ipercalcemia.

Si devono seguire rigorosamente le istruzioni sul regime dietetico prescritto, con particolare riguardo a supplementi di calcio, ed è da evitarsi l'assunzione incontrollata di preparazioni addizionali contenenti calcio.

Il trattamento concomitante con un diuretico tiazidico aumenta il rischio di ipercalcemia. Il dosaggio di calcitriolo deve essere determinato accuratamente in pazienti che sono sotto terapia con digitale dal momento che l'ipercalcemia in tali pazienti può provocare aritmie cardiache (vedi sezione 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'uso).

Esiste una relazione di antagonismo funzionale tra analoghi di vitamina D, che promuovono l'assorbimento di calcio, e i corticosteroidi, che al contrario l'inibiscono.

Farmaci contenenti magnesio (come ad es. gli antiacidi) possono causare ipermagnesemia e non devono perciò essere assunti durante terapia con DIFIX da pazienti sotto dialisi renale cronica.

Poiché DIFIX ha anche effetto sul trasporto di fosfato nell'intestino, reni ed ossa, il dosaggio di agenti leganti il fosfato deve essere aggiustato a seconda della concentrazione sierica di fosfato (valori normali: 2-5 mg/100ml, o 0.65-1.62 mmol/l).

I pazienti con rachitismo dovuti a resistenza a vitamina D (ipofosfemia familiare) devono continuare la loro terapia orale di fosfato. Tuttavia è necessario tenere in considerazione una possibile stimolazione dell'assorbimento intestinale di fosfato, visto che questo effetto può modificarne il bisogno supplementare.

La somministrazione di induttori enzimatici come la fenitoina o il fenobarbital possono condurre ad un aumentato metabolismo e quindi a ridotti livelli serici di calcitriolo. Perciò, possono essere necessarie alte dosi di calcitriolo se questi farmaci vengono somministrati in concomitanza.

Le sostanze che sequestrano gli acidi biliari, inclusa la colestiramina e sevelamer possono ridurre l'assorbimento intestinale di vitamine grasso-solubili alterando così l'assorbimento intestinale di calcitriolo.

4.6 **Fertilità, gravidanza e allattamento**

Gravidanza

Si è verificata una stenosi supravalvolare aortica in feti di conigli con dosi quasi letali di vitamina D somministrata alle coniglie gravide. Non c'è evidenza che suggerisca che la vitamina D sia teratogenica negli umani anche a dosi molto alte. DIFIX deve essere usato in gravidanza soltanto se i benefici superano il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Si può ipotizzare che il calcitriolo esogeno passi nel latte materno. Considerando la possibilità di ipercalcemia nella madre e di reazioni avverse di DIFIX nei lattanti, le madri possono allattare mentre assumono DIFIX a

condizione che i livelli di calcio sierico della madre e del neonato vengano monitorati.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sulla base del profilo farmacodinamico degli eventi avversi riportati, si presume che questo prodotto sia sicuro o che sia improbabile un suo effetto avverso su tali attività.

4.8 Effetti indesiderati

Studi clinici

Le reazioni avverse elencate di seguito riflettono l'esperienza con calcitriolo durante gli studi clinici e la fase post marketing.

L'ipercalcemia è la reazione avversa più comunemente riportata.

Le ADRs elencate in Tabella 1 sono categorizzate per classificazione sistemica organica e frequenza, definita usando la seguente convenzione: Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); molto raro ($< 1/10,000$); non noto (non può essere stimato in base ai dati a disposizione). All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1: Riepilogo delle ADRs riscontrate in pazienti in trattamento con Difix® (calcitriolo)

- Classificazione per sistemi ed organi	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario - Ipersensibilità - Orticaria	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione - Ipercalcemia - Appetito ridotto - Polidipsia, disidratazione, peso ridotto	Molto comune Non comune Non nota
Disturbi psichiatrici - Apatia	Non nota
Patologie del sistema nervoso - Cefalea - Debolezza muscolare, disturbo sensoriale	Comune Non nota
Patologie gastrointestinali - Dolore addominale, nausea - Vomito - Costipazione, dolore addominale superiore	Comune Non comune Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo - Eruzione cutanea - Eritema, prurito	Comune

	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo - Ritardo della crescita	Non nota
Patologie renali ed urinarie - Infezione delle vie urinarie - Poliuria	Comune Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione - Calcinosi, piressia, sete	Non nota
Esami diagnostici - Creatinina ematica aumentata	Non comune

Dal momento che il calcitriolo esercita l'attività della vitamina D, possono insorgere effetti avversi che sono simili a quelli osservati quando si assume una dose eccessiva di vitamina D, ad es. sindrome ipercalcemica o intossicazione da calcio (a seconda della gravità e della durata dell'ipercalcemia) (vedi sezione 4.2 Posologia e metodo di somministrazione, e sezione 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'uso). Sintomi acuti occasionali includono riduzione dell'appetito, cefalea, nausea, vomito, secchezza delle fauci, dolore addominale o dolore addominale superiore e costipazione., dolori ossei e muscolari.

A causa della breve emivita biologica di calcitriolo, studi farmacocinetici hanno mostrato la normalizzazione di elevati livelli di calcio sierico entro pochi giorni dall'interruzione del trattamento, cioè assai più rapidamente che nei trattamenti con preparazioni di vitamina D3.

Effetti cronici possono includere debolezza muscolare, riduzione del peso, , disturbi sensoriali, piressia, sete, polidipsia, poliuria, disidratazione, apatia, ritardo della crescita, infezioni del tratto urinario.

In concomitanza di ipercalcemia e iperfosfatemia di $>6\text{mg}/100\text{ml}$ o 1.9mmol/l , può verificarsi calcinosi ; questo fenomeno può essere visibile radiograficamente.

Possono insorgere, in individui predisposti, reazioni di ipersensibilità che includono eruzione cutanea, eritema, prurito ed orticaria.

Anomalie di Laboratorio

In pazienti con una funzione renale normale, l'ipercalcemia cronica può essere associata ad un aumento della creatinina ematica.

Post Marketing

E' molto basso il numero di effetti avversi riportati nell'uso clinico di DIFIX monitorati lungo un periodo di 15 anni per tutte le indicazioni ed ogni singolo effetto, inclusa l'ipercalcemia, ha una percentuale di incidenza dello 0.001% o inferiore.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta

4.9 Sovradosaggio

Trattamento di ipercalcemia asintomatica: (Vedi sezione 4.2 Posologia e metodo di somministrazione).

Visto che il sovradosaggio di Difix può provocare ipercalcemia ed in certi casi ipercalciuria, la calcemia va dosata almeno due volte la settimana nella fase di aggiustamento della posologia. Una volta stabilita la dose giornaliera ottimale, è sufficiente un controllo mensile della calcemia.

Poiché il calcitriolo è un derivato della vitamina D, i sintomi di sovradosaggio sono gli stessi di quelli di vitamina D. L'assunzione di alte dosi di calcio e fosfato assieme a DIFIX possono causare sintomi analoghi. Il risultato ottenuto moltiplicando il valore della calcemia per quello della fosfemia (Ca X P) non deve superare $70\text{mg}^2/\text{dl}^2$. Un alto livello di calcio nel paziente dializzato può contribuire allo sviluppo di ipercalcemia.

Sintomi acuti di intossicazione da vitamina D: anoressia, cefalea, vomito, costipazione.

Sintomi cronici: distrofia (debolezza, perdita di peso), disturbi sensoriali, possibili stati febbrili accompagnati da sete, poliuria, disidratazione, apatia, arresto della crescita e infezioni del tratto urinario.

L'ipercalcemia può portare a calcificazione metastatica della corteccia renale, miocardio, polmoni e pancreas.

Devono essere prese in considerazione le seguenti misure precauzionali nel trattamento del sovradosaggio accidentale: immediata lavanda gastrica o induzione al vomito per prevenire ulteriore assorbimento.

Si può somministrare paraffina liquida per facilitare l'escrezione fecale. Sono consigliabili misurazioni ripetute del calcio sierico. Se persistono elevati livelli sierici di calcio, si possono somministrare fosfati e corticosteroidi e istituire misure per raggiungere una diuresi adeguata.

L'ipercalcemia a livelli elevati ($>3,2\text{ mmol/L}$) può portare ad insufficienza renale, in particolare se i livelli di fosfato nel sangue sono normali o elevati a causa della disfunzione renale.

Il sovradosaggio di qualsiasi forma di vitamina D determina manifestazioni anche gravi.

L'ipercalcemia provocata da un eccesso di dose di vitamina D o suoi metaboliti può anche richiedere terapie d'emergenza.

L'esame radiografico delle regioni anatomiche sede di possibili calcificazioni può risultare utile per una diagnosi precoce.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Vitamina D attiva.

Il calcitriolo è uno dei principali metaboliti attivi della vitamina D₃ che si forma a livello renale a partire dal suo precursore, il 25-idrossicolecalciferolo (25-HCC).

Il DIFIX favorisce l'assorbimento intestinale del calcio e regola la mineralizzazione ossea. Nei pazienti con grave insufficienza renale, in particolare in quelli sottoposti da tempo a periodiche emodialisi, la formazione di calcitriolo endogeno si riduce progressivamente e può anche cessare del tutto: questa carenza svolge un ruolo primario nella comparsa dell'osteodistrofia renale.

Nei pazienti con osteodistrofia renale, la somministrazione orale di DIFIX.
- normalizza l'assorbimento intestinale del calcio; - corregge l'ipocalcemia;
- allevia i dolori ossei e muscolari.

La somministrazione favorisce inoltre:

- la normalizzazione o la riduzione dei tassi sierici della fosfatasi alcalina;
- la normalizzazione o la riduzione dei tassi sierici di paratormone.

Nei pazienti affetti da ipoparatiroidismo, di tipo sia idiopatico che chirurgico, DIFIX corregge l'ipocalcemia secondaria alla carenza di ormone paratiroideo.

Nello pseudoipoparatiroidismo esso permette di ristabilire il normale assorbimento intestinale di calcio, di correggere l'ipocalcemia e di ridurre i livelli di paratormone circolanti.

Nel rachitismo ipofosfatemico vitamina D-resistente la somministrazione di DIFIX porta ad un miglioramento del quadro clinico e ad una normalizzazione dei fosfati circolanti.

Nel rachitismo familiare vitamina D-pseudodipendente il DIFIX determina la remissione delle lesioni ossee e la normalizzazione dei valori calcemici e fosfatemici e dell'assorbimento intestinale di calcio.

Nelle pazienti affette da osteoporosi post-menopausale, la carenza di estrogeni determina una ridotta sintesi endogena di calcitriolo, con conseguente diminuzione dell'assorbimento intestinale di calcio e dei processi di mineralizzazione ossea.

La somministrazione di DIFIX determina un significativo incremento nell'assorbimento intestinale di calcio. In tal modo il bilancio del calcio, negativo in queste pazienti, ritorna ad essere positivo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Studi effettuati nel soggetto sano, sia con calcitriolo marcato con tritio sia con calcitriolo non marcato, dimostrano che l'assorbimento del farmaco avviene rapidamente dopo somministrazione orale, raggiungendo i livelli massimi nello spazio di 3-6 ore.

Il rapido assorbimento e' confermato dal rapido aumento del calcio nelle urine, verificabile già dopo sette ore dalla somministrazione.

Una risposta biologica dose-correlata si evidenzia nell'aumento della escrezione di calcio nelle urine con dosi di 0,5 e 1,0 mcg somministrate due volte al giorno. I valori di steady-state, raggiunti con dosi di 0,5 mcg due volte al giorno, scendono ai livelli basali a seguito della sospensione del farmaco, con un tempo di emivita di circa tre ore e mezzo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta del calcitriolo e' stata valutata nel topo e nel ratto.

Dopo somministrazione orale la DL50 nel topo e' pari a 2 mg/Kg.

Nel ratto e' >5 mg/Kg.

La tossicità cronica del calcitriolo e' stata valutata nel ratto e nel cane.

A tre gruppi di ratti e di cani e' stato somministrato il composto per os, per una durata di 26 settimane, a dosaggi di 0,02, 0,08 e 0,30 mcg /Kg/die. Nei gruppi di ratti che ricevevano dosaggi medi e alti si aveva riduzione del peso corporeo, diminuita assunzione di cibo, aumento del calcio sierico; queste modificazioni erano assenti o meno marcate nel gruppo che riceveva i dosaggi piu' bassi.

I cani a cui venivano somministrate le dosi alte e medie hanno presentato anoressia accentuata, grave perdita di peso, deterioramento dello stato fisico, aumento della calcemia, calcificazione metastatica dei tessuti molli e alterazioni ossee.

Nei cani del gruppo che riceveva 0,02 mcg /Kg/die questi reperti erano attenuati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Capsule da 0,25 microgrammi: butilidrossianisolo, butilidrossitoluene, trigliceridi a media catena, gelatina, glicerolo, soluzione all'85% di sorbitolo, sorbitani e mannitolo, etil-p-ossibenzoato sale sodico (E 215), propil-p-ossibenzoato sale sodico (E 217), titanio diossido (E 171).

Capsule da 0,50 microgrammi: butilidrossianisolo, butilidrossitoluene, trigliceridi a media catena, gelatina, glicerolo, soluzione all'85% di sorbitolo, sorbitani e mannitolo, etil-p-ossibenzoato sale sodico (E 215), propil-p-ossibenzoato sale sodico (E 217), titanio diossido (E 171), cantaxantina 10% (E 161).

6.2 Incompatibilità

Non sono note ad oggi incompatibilità specifiche.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione interna: blister in accoppiato PA/Al/PVC-Al.

Confezione esterna: astuccio in cartoncino stampato.

DIFIX 0,25 microgrammi capsule molli

Astuccio da 30 capsule

DIFIX 0,50 microgrammi capsule molli

Astuccio da 30 capsule

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE A.I.C.

PROMEDICA S.r.l. - Via Palermo 26/A - 43100 Parma.

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Difix 0,25 microgrammi capsule molli - 30 capsule

N° 027231012

Difix 0,50 microgrammi capsule molli - 30 capsule

N° 027231036

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:

15/04/1996

10. DATA REVISIONE TESTO:

TABELLA DI APPARTENENZA DPR 309/90

Non soggetto.

REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica ripetibile.

Agenzia Italiana del Farmaco