

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Defevix 72 mikrogram mjuka kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje mjuk kapsel innehåller 75 mikrogram kalcifediolmonohydrat (motsvarande 72 mikrogram kalcifediol).

Hjälpämnen med känd effekt

Varje mjuk kapsel innehåller 1 mg etanol, 10 mg sorbitol som flytande sorbitol (icke-kristalliserande) (E 420) och 0,2 mg allurarött (E 129).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Mjuk kapsel.

Rosa, oval, mjuk gelatinkapsel med en längsgående fog. Mått: 11 mm x 6 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av vitamin D-brist (dvs. 25(OH)D-nivåer < 25 nmol/l) hos vuxna.

Profylax av vitamin D-brist hos vuxna med identifierade risker (se avsnitt 5.1).

Som adjuvans till den specifika behandlingen av osteoporos hos vuxna patienter med vitamin D-brist eller risk för vitamin D-brist.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dosen, doseringsintervallet och behandlingstiden fastställs av förskrivaren baserat på plasmanivåerna av 25(OH)D, typen av patient och tillståndet hos patienten samt andra samtidiga tillstånd såsom fetma, malabsorptionssyndrom och behandling med kortikosteroider.

- Behandling av vitamin D-brist och profylax av vitamin D-brist hos patienter med identifierade risker: en kapsel (72 mikrogram kalcifediol) en gång i veckan.
- Som adjuvans till specifik behandling av osteoporos: en kapsel (72 mikrogram kalcifediol) en gång i veckan.

Defevix ska inte administreras dagligen.

Serumkoncentrationer av 25(OH)D ska kontrolleras efter påbörjad behandling, vanligen efter 3–4 månader och behandlingen ska omvärderas utifrån kontrollen.

Patientens kostvanor ska utvärderas noggrant och artificiellt tillsatt vitamin D i vissa typer av livsmedel ska beaktas. I tillämpliga fall kan nationella doseringsrekommendationer för behandling och profylax av vitamin D-brist övervägas.

Nedsatt njurfunktion

Vid användning av Defevix hos patienter med kronisk njursjukdom ska serumnivåerna av kalcium och fosfor kontrolleras regelbundet och hyperkalcemi förebyggas (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion.

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Defevix för barn och ungdomar har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning.

Kalcifediol mjuka gelatinkapslar kan administreras med eller utan mat. Kapslarna sväljes hela och kan tas tillsammans med vatten, mjölk eller juice.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Hyperkalcemi (serumkalcium > 2,6 mmol/l) eller hyperkalciuri
- Kalciumlitiasis
- Hypervitaminos D

4.4 Varningar och försiktighet

Hyperkalcemi och hyperfosfatemi

För att få ett adekvat kliniskt svar på oral administrering av kalcifediol är också ett tillräckligt intag av kalcium via kosten nödvändigt. Utöver 25(OH)D ska följande värden övervakas för att kontrollera de terapeutiska effekterna: serumnivåer av kalcium, fosfor och alkaliskt fosfat samt kalcium- och fosfornivåer i urin under 24 timmar. Serumnivåerna av alkaliskt fosfat minskar vanligen innan hyperkalcemi uppstår. När värdena har stabiliserats och patienten får underhållsbehandling ska ovanstående bestämmningar göras regelbundet, särskilt för serumnivåer av 25(OH)D och kalcium.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet ska iakttas vid administrering. Vid användning av detta läkemedel hos patienter med kronisk njursjukdom ska serumnivåerna av kalcium och fosfor kontrolleras regelbundet och hyperkalcemi förebyggas. Omvandling till kalcitriol sker i njurarna, vilket innebär att en mycket signifikant minskning av de farmakologiska effekterna kan inträffa vid kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min).

Hjärtsvikt

Särskild försiktighet krävs. Patientens kalciumnivåer i serum ska kontrolleras kontinuerligt, särskilt hos patienter som använder digitalis, eftersom hyperkalcemi och arytmier kan förekomma. I början av behandlingen rekommenderas kontroller två gånger i veckan.

Hypoparatyreos

1-alfa-hydroxylas aktiveras av parathormon. Därför kan effekten av kalcifediol minska vid bisköldkörtelinsufficiens.

Långvarig immobilisering

Hos patienter med långvarig immobilisering kan det vara nödvändigt att minska dosen för att undvika hyperkalcemi.

Sarkoidos, tuberkulos eller andra granulomatösa sjukdomar

Försiktighet ska iakttas vid administrering eftersom dessa tillstånd ökar känsligheten för effekten av kalcifediol samt ökar risken för biverkningar vid doser lägre än den rekommenderade dosen.

Kalciumnivåerna i serum och urin ska övervakas hos dessa patienter.

Effekter på laboratorieprov

Patienter ska varnas för att ett innehållsämne i detta läkemedel kan förändra resultaten av laboratorieprov.

Bestämning av kolesterol: kalcifediol kan påverka Zlatkis-Zak-metoden, vilket leder till falska ökningar av kolesterolnivåerna i serum.

Varningar om hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 1 mg alkohol (etanol) per mjuk kapsel. Mängden i en kapsel av detta läkemedel motsvarar mindre än 1 ml öl eller 1 ml vin. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

Detta läkemedel innehåller 10 mg sorbitol som flytande sorbitol (icke-kristalliserande) per mjuk kapsel.

Detta läkemedel innehåller allurarött (E 129) vilket kan ge allergiska reaktioner.

Internationella enheter (IE) ska inte användas för bestämning av dosen av kalcifediol, eftersom detta kan leda till överdosering. I stället ska doseringsrekommendationen i avsnitt 4.2 följas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som kan öka nivåerna av 25(OH)D:

- Hämmare av cytokrom P-450-enzym: Läkemedel som hämmar cytokrom P-450 (t.ex. atazanavir, klaritromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromycin, vorikonazol) kan hämma CYP27B1 (även känt som 1 α -hydroxylas), som metaboliserar kalcifediol till dess aktiva form (1,25-dihydroxivitamin D3), och CYP24A1, som metaboliserar både kalcifediol och kalcitriol till inaktiva metaboliter och därmed förändrar kalcifediolkoncentrationerna i serum.
- Isoniazid kan öka 25(OH)D-nivåer genom hämning av den metaboliska aktiveringen av 25(OH)D.

Läkemedel som kan minska nivåerna av 25(OH)D:

- Fenytoin, fenobarbital, primidon, karbamazepin, difenylhydantoin och andra enzyminducerare (såsom glukokortikoider, antineoplastiska medel och antiretrovirala medel): enzyminducerare kan minska plasmakoncentrationerna av kalcifediol och hämma dess effekter genom att inducera dess levermetabolism. För att avgöra om kosttillskott behövs rekommenderas därför i allmänhet att plasmanivåerna av 25(OH)D övervakas när kalcifediol ges tillsammans med antiepileptika som är CYP3A4-inducerare.
- Läkemedel som minskar absorptionen av kalcifediol, såsom kolestyramin, kolestipol eller orlistat, vilket kan leda till minskade effekter av kalcifediol. Det bör gå minst 2 timmar mellan doserna av dessa läkemedel och kalcifediol.
- Paraffin och mineralolja: På grund av att kalcifediol är fettlösligt kan läkemedlet upplösas i paraffin och därmed kan tarmabsorptionen minska. Andra typer av laxermedel, eller åtminstone ett mellanrum mellan doseringen av kalcifediol och paraffin/mineralolja rekommenderas.
- Rifampicin kan minska effekten av kalcifediol på grund av induktion av leverenzym.

Läkemedel som kan ändra nivåerna av kalcium/fosfat.

- Tiaziddiuretika: Samtidig administrering av ett tiaziddiuretikum (hydroklortiazid) och kalcifediol hos patienter med hypoparatyreos kan leda till hyperkalcemi, vilket kan vara tillfälligt eller kräva att behandlingen med kalcifediol avbryts.
- Vissa antibiotika, såsom penicillin, neomycin och kloramfenikol, kan öka kalciumabsorptionen.

- Fosfatbindande medel såsom magnesiumsalter: Eftersom kalcifediol har en inverkan på fosfattransporten i tarmen, njurarna och skelettet kan hypermagnesemi uppstå. Doseringen av fosfatbindande medel ska justeras enligt fosfatkoncentrationerna i serum.
- Verapamil: Vissa studier visar eventuell hämning av den antianginala effekten, på grund av antagonistisk verkan mot effekterna av verapamil.
- Vitamin D: Samtidig administrering av någon vitamin D-analog ska undvikas eftersom additiva effekter och hyperkalcemi kan förekomma.
- Kalciumtillskott: Okontrollerat intag av andra preparat som innehåller kalcium ska undvikas.
- Kortikosteroider: De motverkar effekterna av vitamin D-analoger såsom kalcifediol.

Hjärtglykosider: Kalcifediol kan orsaka hyperkalcemi, som i sin tur kan förstärka de inotropa effekterna av digoxin och dess toxicitet, vilket orsakar hjärtarytmier.

Interaktion med mat och dryck

Livsmedel med tillsatt vitamin D ska beaktas, eftersom additiva effekter kan förekomma.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användning av detta läkemedel rekommenderas inte under graviditet och amning. Det rekommenderade dagliga intaget av vitamin D3 (kolekalciferol, prekursor till kalcifediol) under graviditet och amning följer nationella riktlinjer och är omkring 600 IE (motsvarande 15 mikrogram kolekalciferol) och ska inte överskrida 2 000 IE (motsvarande 50 mikrogram kolekalciferol).

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av kalcifediol (synonym till kalcidiol, metaboliten av kolekalciferol) hos gravida kvinnor. Kalcifediol ska endast användas under graviditet då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med kalcifediol och den potentiella nyttan för modern uppväger de eventuella riskerna för fostret.

Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Det finns inget som tyder på att kalcifediol är teratogent hos människa vid terapeutiska doser. Överdoser av kalcifediol måste undvikas under graviditet, eftersom långvarig hyperkalcemi kan leda till fysisk och intellektuell funktionsnedsättning, supravulvulär aortastenot och retinopati hos barnet.

Amning

Kalcifediol utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Detta ska beaktas när vitamin D-tillskott ges till det ammade barnet.

Fertilitet

Det är okänt om kalcifediol har en effekt på fertilitet hos människa. Studier på råttor visar ingen försämring av fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kalcifediol har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna relaterade till denna vitamin D-analog är förknippade med ökade kalciumnivåer när ett överdrivet intag av detta läkemedel kan inträffa, dvs. i samband med överdosering eller långvarig behandling. Doserna av kalcifediol som krävs för hypervitaminos varierar avsevärt mellan olika patienter.

Biverkningar på grund av ökade kalciumnivåer kan förekomma i början eller i ett senare skede (se avsnitt 4.9).

Immunsystemet

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): Överkänslighetsreaktioner (såsom anafylaxi, angioödem, dyspné, hudutslag, lokalt ödem/lokal svullnad och erytem).

Metabolism och nutrition

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): Hyperkalcemi och hyperkalciuri.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Administrering av kalcifediol i höga doser eller under långa tidsperioder kan orsaka hyperkalcemi, hyperkalciuri, hyperfosfatemi och njursvikt. Tidiga symtom på överdosering kan vara svaghet, trötthet, dåsighet, huvudvärk, anorexi, muntorrhet, metallsmak i munnen, illamående, kräkningar, magkramp, polyuri, polydipsi, nokturi, förstoppning eller diarré, yrsel, tinnitus, ataxi, hudutslag, hypotoni (särskilt hos barn), muskel- eller skelettsmärta och irritabilitet.

Senare symtom på hyperkalcemi inkluderar rinnsnuva, klåda, minskad libido, nefrokalcinos, njursvikt, osteoporos hos vuxna, tillväxthämning hos barn, viktnedgång, anemi, konjunktivit med förkalkning, fotofobi, pankreatit, förhöjt blodureakväve (BUN), albuminuri, hyperkolesterolemi, förhöjda transaminaser (SGOT och SGPT), hypertermi, generaliserad kärlförkalkning, kramp, mjukvävnadsförkalkning. I sällsynta fall kan patienter utveckla hypertoni eller psykotiska symtom; alkaliskt fosfat i serum kan minska; elektrolytobalans tillsammans med måttlig acidosis kan leda till hjärtarytmier.

I de allvarligaste fallen, där serumkalcium överstiger 3 mmol/l, kan synkope, metabolisk acidosis och koma inträffa. Även om symtomen på överdosering vanligen är reversibla kan en överdos leda till njursvikt eller hjärtsvikt.

Det är allmänt erkänt att serumnivåer av 25-OH-kolekalciferol över 375 nmol/l kan vara förknippade med en ökad incidens av biverkningar.

Ökade nivåer av kalcium, fosfat, albumin och ureakväve i blodet samt kolesterol och blodtransaminaser är typiska för denna typ av överdosering.

Behandling

Överdoser av Defevix behandlas enligt följande:

1. Utsättning av Defevix och alla eventuella kalciumtillskott som administreras.
2. En kalciumfattig diet ska följas. Administrering av stora volymer vätska, både oralt och parenteralt, rekommenderas för att öka elimineringen av kalcium. Om nödvändigt, ska steroider administreras och forcerad diures framkallas med loopdiuretika såsom furosemid.
3. Om intag har skett under de senaste 2 timmarna rekommenderas magsäckstömning och framkallning av kräkning. Om kalcifediol redan har passerat genom magen, kan ett laxermedel (paraffin eller mineralolja) administreras. Om kalcifediol redan har absorberats kan hemodialys eller peritonealdialys med en dialyslösning utan kalcium utföras.

Hyperkalcemi orsakad av förlängd administrering av kalcifediol kvarstår i cirka 4 veckor efter avslutad behandling. Tecken och symtom på hyperkalcemi är vanligtvis reversibla. Förkalkning på grund av långvarig hyperkalcemi kan dock leda till allvarlig njursvikt eller hjärtsvikt och dödsfall.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vitamin D och analoger, ATC-kod: A11CC06

Verkningsmekanism

Vitamin D har två huvudformer: D2 (ergokalciferol) och D3 (kolekalciferol). Vitamin D3 syntetiseras i huden genom exponering för solljus (ultraviolett strålning) och erhålls i mindre utsträckning från kosten. Vitamin D3 (kolekalciferol) måste genomgå en metabolisk process i två steg för att bli aktivt; det första steget sker i den mikrosomala fraktionen i levern där vitamin D3 hydroxyleras vid position 25, vilket leder till bildning av 25-hydroxikolekalciferol, dvs. kalcifediol eller kalcidiol. Det andra steget sker i njuren där 1,25-dihydroxikolekalciferol eller kalcitriol bildas till följd av aktiviteten hos enzymet 25-hydroxikolekalciferol-1-alfa-hydroxylas. Omvandlingen till 1,25-dihydroxikolekalciferol i njurarna regleras bland annat av dess egen koncentration, parathormon (PTH) och koncentrationen av kalcium och fosfat i serum. Andra metaboliter med okänd funktion finns. 1,25-dihydroxikolekalciferol transporteras från njurarna till målvävnader (bl.a. tarmen, skelettet och bisköldkörteln) genom bindning till specifika plasmaproteiner.

Farmakodynamisk effekt

Aktivt vitamin D ökar absorptionen av kalcium och fosfor i tarmen och förbättrar normal benbildning och benmineralisering och verkar på olika nivåer:

Tarmen: vitamin D förbättrar absorptionen av kalcium och fosfor i tunntarmen.

Skelettet: kalcitriol förbättrar benbildningen genom att öka nivåerna av kalcium och fosfat samt stimulerar funktionen av osteoblaster.

Njurarna: kalcitriol förbättrar det tubulära återupptaget av kalcium.

Bisköldkörtlarna: vitamin D hämmar insöndringen av parathormon.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten av kalcifediolmonohydrat 75, 100 och 125 mikrogram mjuka kapslar utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, fas II/III-multicenterstudie med dubbelplacebometod avseende dosintervall i den allmänna befolkningen med 25(OH)D-nivåer i serum < 50 nmol/l. Baserat på 25(OH)D-nivåer vid baslinjen vid besök 1 indelades försökspersonerna till kohort 1 (25(OH)D: > 10 till < 20 ng/ml) eller kohort 2 (25(OH)D: ≤ 10 ng/ml). Försökspersonerna i kohort 1 randomiserades till att få placebo, kalcifediolmonohydrat 75 mikrogram/vecka eller kalcifediolmonohydrat 100 mikrogram/vecka. Försökspersonerna i kohort 2 randomiserades till att få placebo, kalcifediolmonohydrat 100 mikrogram/vecka eller kalcifediolmonohydrat 125 mikrogram/vecka.

674 försökspersoner randomiserades och 636 fullföljde studiens huvudfas (4 månader):

376 försökspersoner i kohort 1 och 260 försökspersoner i kohort 2.

Andelen med behandlingssvar i kohort 1 (25(OH)D: > 10 till < 20 ng/ml) och kohort 2 (25(OH)D: ≤ 10 ng/ml) vid 16 veckor (primärt effektmått) visas i följande tabeller.

Svarsfrekvenser vid besök 4 (16 veckor) – Kohort 1 (N = 388)

25-OH-D-nivå	Placebo (N = 73)	Kalcifediolmonohydrat 75 mikrog (N = 156)	Kalcifediolmonohydrat 100 mikrog (N = 159)
≥ 30 ng/ml, n (%)	8 (11,0 %)	116 (74,4 %)	143 (89,9 %)
≥ 20 ng/ml, n (%)	37 (50,7 %)	146 (93,6 %)	157 (98,7 %)

Svarsfrekvenser vid besök 4 (16 veckor) – Kohort 2 (N = 269)

25-OH-D-nivå	Placebo (N = 55)	Kalcifediolmonohydrat 100 mikrog (N = 104)	Kalcifediolmonohydrat 125 mikrog (N = 110)
≥ 30 ng/ml, n (%)	0 (0,0 %)	51 (49,0 %)	84 (76,4 %)
≥ 20 ng/ml, n (%)	4 (7,3 %)	96 (92,3 %)	101 (91,8 %)

Överlägsenheten av kalcifediol jämfört med placebo visades i båda kohorterna för båda trösklarna (20 och 30 ng/ml) vid 16 veckor (primärt effektmått) ($p < 0,0001$ för varje hypotes). Dessutom visades överlägsenhet för den högre kalcifedioldosen jämfört med den lägre kalcifedioldosen i båda kohorterna för en 25(OH)D-svarsnivå på ≥ 30 ng/ml ($P = 0,0002$ för kohort 1 och $P < 0,0001$ för kohort 2).

De högsta nivåerna av 25(OH)D med kalcifediolmonohydrat 75, 100 och 125 mikrogram mjuka kapslar uppnåddes efter 6 månaders behandling, vilket tyder på att det inte finns någon kumulativ effekt.

Behandlingen med de tre testade doserna av kalcifediolmonohydrat 75 mikrogram, 100 mikrogram och 125 mikrogram var säker och väl tolererad av försökspersonerna under den 52 veckor långa behandlingsperioden, vilket var jämförbart med placebo.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Kalcifediol absorberas väl i tarmen, ungefär 75–80 % absorberas genom denna process.

Efter oral administrering av kalcifediol uppnås maximal serumkoncentration av 25-OH-kolekalciferol efter cirka 4 timmar.

Distribution

Kalcifediol cirkulerar i blodet bundet till ett specifikt α -globulin (DBP). Kalcifediol lagras i fettvävnad och muskelvävnad under en lång tid. Det lagras i fettvävnad i mindre utsträckning än vitamin D, på grund av dess lägre lipofilitet.

Metabolism

Produktionen av kalcitriol från kalcifediol katalyseras av 1-alfa-hydroxylasenzymet CYP27B1, som finns i njurarna och i alla vitamin D-känsliga vävnader. CYP24A1 finns i dessa vävnader och kataboliserar både kalcifediol och kalcitriol till inaktiva metaboliter.

Eliminering

Halveringstiden för kalcifediol är cirka 12 till 21 dagar och kalcifediol utsöndras huvudsakligen i gallan.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmäntoxicitet

I gängse studier avseende allmäntoxicitet med kalcifediol sågs effekter endast vid exponeringar avsevärt högre än maximal exponering hos människa, vilket tyder på att sådan toxicitet sannolikt endast förekommer vid kronisk överdosering som kan leda till hyperkalcemi.

Gentoxicitet och karcinogenicitet

Inga studier avseende karcinogenicitet och gentoxicitet har utförts med kalcifediol. Inga karcinogena eller mutagena effekter har dock rapporterats med vitamin D3.

Reproduktionstoxicitet

Studier avseende embryofetal utveckling hos kaniner och råttor har visat att oral administrering av kalcifediol under organogenesen inducerar teratogenicitet endast vid doser avsevärt högre än den maximala

humana ekvivalenta dosen (MHED). Hos råttor har inga effekter observerats i embryofetala studier vid doser avsevärt högre än MHED.

Kalcifediol har inte visat effekter på fertiliteten hos råttor vid doser som anses vara avsevärt högre än MHED.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etanol, vattenfri

Medellångkedjiga triglycerider

Gelatin

Glycerol (E 422)

Sorbitol, flytande (icke-kristalliserande) (E 420)

Titandioxid (E 171)

Allurarött (E 129)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Detta läkemedel är förpackat i PVC/PVDC//Al-blistert innehållande 4, 12, 16, 24 eller 48 kapslar. Blistren är förpackade i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions- och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktions-.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Berlin-Chemie AG

Glienicker Weg 125

12489 Berlin

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

64724

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-07-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-30