

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rocaltrol 0,25 microgramos cápsulas blandas

Rocaltrol 0,50 microgramos cápsulas blandas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Rocaltrol 0,25 microgramos: Cada cápsula blanda contiene 0,25 microgramos de calcitriol.

Excipientes con efecto conocido: Cada cápsula contiene 2,87 - 4,37 mg de sorbitol (E-420) y de almidón de maíz hidrolizado hidrogenado.

Rocaltrol 0,50 microgramos: Cada cápsula blanda contiene 0,50 microgramos de calcitriol

Excipientes con efecto conocido: Cada cápsula contiene 2,87 - 4,36 mg de sorbitol (E-420) y almidón de maíz hidrolizado hidrogenado.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas blandas

Rocaltrol 0,25 microgramos: Las cápsulas son de gelatina blanda con forma oval, la mitad de color de marrón-naranja a naranja-rojo opaco y la otra mitad de blanco a gris-amarilla o gris-naranja opaco.

Rocaltrol 0,50 microgramos: Las cápsulas son de gelatina blanda con forma oval, de color marrón-naranja a rojo-naranja opaco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Rocaltrol está indicado, en general, en todas las enfermedades relacionadas con incapacidad de síntesis renal del calcitriol, tales como:

- Osteodistrofia renal, en pacientes con insuficiencia renal crónica y más si están sometidos a hemodiálisis.
- Hipoparatiroidismo postquirúrgico.
- Hipoparatiroidismo idiopático.
- Pseudohipoparatiroidismo.
- Raquitismo dependiente de la vitamina D.
- Raquitismo hipofosfatémico resistente a la vitamina D.
- Osteomalacia
- Tratamiento prequirúrgico en hiperparatiroidismo primario, para minimizar la hipocalcemia postoperatoria.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis diaria óptima de Rocaltrol debe determinarse para cada enfermo en función de la calcemia. El tratamiento con calcitriol ha de iniciarse siempre con la dosis más baja posible, aumentándola sólo bajo estricto control de la calcemia (ver Monitorización de los pacientes).

Un requisito indispensable para alcanzar la eficacia óptima de calcitriol es un aporte adecuado de calcio. En caso necesario se prescribirá un suplemento de calcio de acuerdo a las guías de uso habituales.

Gracias a la mejor absorción gastrointestinal del calcio con Rocaltrol, es posible que en algunos pacientes pueda reducirse el aporte de calcio. En los pacientes propensos a la hipercalcemia puede bastar con una dosis baja de calcio o incluso no ser necesario ningún tipo de aporte suplementario.

Monitorización de los pacientes

Durante la fase de estabilización del tratamiento con calcitriol, ha de determinarse la calcemia al menos dos veces por semana. Una vez conocida la dosis óptima de Rocaltrol, la calcemia se controlará mensualmente (o según se especifica más adelante para algunas indicaciones concretas). Las muestras para la determinación de la calcemia deben obtenerse sin torniquete.

Tan pronto como las concentraciones de calcio se sitúen 1 mg/100 ml (250 μ mol/l) por encima de los valores normales (9-11 mg/100 ml, equivalentes a 2.250-2.750 μ mol/l) o se produzca un aumento de la creatinina sérica hasta un valor > 120 μ mol/l, debe suspenderse inmediatamente la dosis de calcitriol hasta la normalización de la calcemia.

Durante los periodos de hipercalcemia, han de determinarse a diario las concentraciones séricas de calcio y fosfatos. Tras la normalización de los valores, puede continuarse la administración de calcitriol, pero con una dosis diaria inferior en 0,25 microgramos a la precedente. Debe calcularse la ingestión diaria aproximada de calcio con la dieta y, si es necesario, ajustar el aporte (ver sección 4.4).

Osteodistrofia renal (pacientes dializados):

La dosis diaria inicial es de 0,25 microgramos. Para los pacientes normocalcémicos o con hipocalcemia leve son suficientes 0,25 microgramos en días alternos. De no observarse en un plazo de 2-4 semanas una respuesta satisfactoria en los parámetros clínicos y bioquímicos, podrá elevarse la dosis en 0,25 microgramos/24 horas cada 2-4 semanas. Durante este periodo ha de determinarse la calcemia como mínimo dos veces por semana. La dosis de mantenimiento suele ser de 0,5-1 microgramos/24 horas, pero podrían necesitarse dosis mayores en pacientes tratados con barbitúricos o anticonvulsivantes.

Un pulso de terapia con Rocaltrol oral con una dosis inicial de 0,1 microgramos/kg/semana dividida en dos o tres dosis iguales administradas por la noche, fue efectiva incluso en pacientes refractarios a la terapia continúa. No se debe sobrepasar una dosis acumulada máxima total de 12 microgramos por semana.

Hipoparatiroidismo y raquitismo:

La dosis inicial recomendada de calcitriol es de 0,25 microgramos/día, administrada por la mañana. Si no se observa una respuesta satisfactoria de los parámetros clínicos y bioquímicos, podrá aumentarse la dosis en intervalos de 2-4 semanas. Durante este periodo de ajuste posológico, debe determinarse la calcemia al menos dos veces por semana. En caso de hipercalcemia, se deberá interrumpir inmediatamente el tratamiento con calcitriol hasta la recuperación de los niveles normales de calcemia. Se deberá considerar disminuir la ingestión de calcio con la dieta.

En ocasiones se observa malabsorción en los pacientes con hipoparatiroidismo, por lo que pueden ser necesarias, al menos inicialmente, dosis más elevadas de Rocaltrol en tales casos.

Mujeres embarazadas y lactantes:

Si se decide prescribir Rocaltrol a una mujer embarazada con hipoparatiroidismo, puede que sea necesaria una dosis mayor durante la segunda mitad del embarazo y reducir la dosis tras el parto o durante la lactancia (ver sección 4.6).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Rocaltrol cápsulas en niños para poder hacer una recomendación posológica. Sólo se dispone de datos limitados sobre el empleo de Rocaltrol cápsulas en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada

No se requieren modificaciones de dosis específicas para esta población. Se deberá seguir las recomendaciones generales para monitorizar el calcio sérico y la creatinina.

Forma de administración

Vía oral, exclusivamente.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Rocaltrol no debe ser administrado a pacientes con hipercalcemia o con evidencia de toxicidad de vitamina D.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Existe una estrecha relación entre el tratamiento con calcitriol y la aparición de hipercalcemia. Un aumento brusco del aporte de calcio como consecuencia de modificaciones de la dieta (p.ej.: aumento del consumo de productos lácteos) o una ingestión incontrolada de preparados de calcio, pueden desencadenar una hipercalcemia. Debe advertirse a los pacientes y a sus familiares que es imprescindible cumplir estrictamente la dieta prescrita, y se les debe enseñar a identificar los síntomas de la hipercalcemia. Tan pronto como las concentraciones de calcio se sitúen en 1 mg/100 ml (250 µmol/l) por encima de los valores normales (9-11 mg/100 ml, equivalentes a 2.250-2.750 µmol/l) o se produzca un aumento de la creatinina sérica hasta un valor > 120 µmol/l, debe suspenderse inmediatamente la dosis de Rocaltrol hasta la normalización de la calcemia (ver sección 4.2).

Los pacientes inmovilizados, como por ejemplo aquellos que han sido intervenidos quirúrgicamente, tienen un riesgo mayor de hipercalcemia.

El calcitriol aumenta las concentraciones séricas de fosfatos inorgánicos. Aunque esto puede ser beneficioso en los pacientes con hipofosfatemia, hay que tener precaución en los enfermos con insuficiencia renal, dado el peligro de calcificaciones ectópicas. En estos casos, se debe procurar mantener una fosfatemia normal (2-5 mg/100 ml, equivalentes a 0,65-1,62 mmol/l) mediante una dieta pobre en fosfatos y la administración oral de quelantes de los fosfatos.

Se debe evitar que el producto fosfocálcico (Ca x P) alcance un valor superior a 70 mg²/dl²

Los pacientes con raquitismo resistente a la vitamina D (hipofosfatemia familiar) tratados con Rocaltrol deben continuar su tratamiento habitual con fosfatos por vía oral. Sin embargo, es preciso tener en cuenta que calcitriol puede estimular la absorción intestinal de fosfatos, efecto que puede reducir las necesidades de suplementos de fosfatos. Son necesarios, además, controles analíticos periódicos de calcio, fósforo, magnesio y fosfatasa alcalina en suero, así como de calcio y fosfatos en la orina de 24 horas.

Dado que el calcitriol es el más eficaz de los metabolitos de la vitamina D disponibles, no debe prescribirse ningún otro preparado de vitamina D durante el tratamiento con Rocaltrol, con el fin de evitar la aparición de posibles efectos adversos e hipercalcemia.

Si se cambia el tratamiento de un paciente de ergocalciferol (vitamina D₂) a calcitriol, pueden ser necesarios varios meses para que la concentración sanguínea de ergocalciferol vuelva a los valores basales (ver sección 4.9).

Los pacientes con función renal normal que tomen calcitriol deberán evitar la deshidratación mediante una ingesta adecuada de líquidos.

En pacientes con función renal normal, la hipercalcemia crónica puede estar asociada con un aumento de la creatinina sérica. Aunque dicho aumento es generalmente reversible, es conveniente prestar atención a aquellos factores que puedan producir hipercalcemia.

Advertencias sobre excipientes

Rocaltrol 0,25 microgramos cápsulas blandas:

Este medicamento contiene 2,87 - 4,37 mg de sorbitol (E-420) en cada cápsula.

Rocaltrol 0,50 microgramos cápsulas blandas:

Este medicamento contiene 2,87 - 4,36 mg de sorbitol (E-420) en cada cápsula.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Es preciso que el paciente siga estrictamente las indicaciones del médico sobre la dieta, especialmente por lo que respecta a la ingestión suplementaria de calcio, y que evite la ingesta incontrolada de otros preparados que contienen calcio

El tratamiento simultáneo con diuréticos tiazídicos aumenta el riesgo de hipercalcemia.

La dosis de calcitriol debe determinarse de manera muy cuidadosa en los pacientes tratados con digitálicos, ya que en estos enfermos la hipercalcemia puede desencadenar arritmias cardíacas.

Los medicamentos que contienen magnesio (p.ej.: los antiácidos) no deben administrarse junto con Rocaltrol en pacientes sometidos a diálisis renal crónica, ya que podrían causar hipermagnesemia.

Rocaltrol influye en el transporte intestinal, renal y óseo de los fosfatos, por lo que la dosis de quelantes de fosfatos ha de fijarse en función de la fosfatemia (valores normales: 2-5 mg/100 ml, equivalentes a 0,65-1,62 mmol/l).

Los pacientes con raquitismo resistente a la vitamina D (hipofosfatemia familiar) deben proseguir su tratamiento habitual con fosfatos por vía oral. Sin embargo, es preciso tener en cuenta que Rocaltrol puede

estimular la absorción intestinal de fosfatos, ya que este efecto puede modificar las necesidades de suplementos de fosfatos.

Existe una relación de antagonismo funcional entre los análogos de la vitamina D, que fomentan la absorción del calcio, y los corticosteroides, que la inhiben.

Los secuestradores de ácidos biliares, incluyendo la colestiramina y el sevelamero, pueden reducir la absorción intestinal del calcitriol y otras vitaminas liposolubles y, como consecuencia de ello, alterar la absorción intestinal del calcitriol.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Con dosis casi letales de vitamina D se ha producido estenosis aórtica supra valvular en fetos de conejas preñadas. No existen datos indicativos de que la vitamina D sea teratógena para el ser humano, ni siquiera en dosis muy altas. No obstante, Rocaltrol sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si los beneficios esperados superan a los posibles riesgos para el feto.

Lactancia

Debe suponerse que el calcitriol exógeno pasa a la leche materna. Teniendo en cuenta la posibilidad de hipercalcemia en la madre y de efectos adversos en el lactante, la lactancia materna durante el tratamiento con Rocaltrol exige la vigilancia de las concentraciones séricas de calcio en la madre y el niño.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Considerando las características farmacodinámicas de las reacciones adversas notificadas, cabe suponer que este producto no afecta a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Ensayos clínicos

Las reacciones adversas presentadas a continuación reflejan la experiencia de estudios de investigación con Rocaltrol y de la experiencia post-comercialización.

La reacción adversa notificada más frecuentemente fue hipercalcemia.

Las reacciones adversas incluidas en la Tabla 1 se presentan clasificadas por órganos y sistemas y por intervalo de frecuencia, usando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), no conocidas (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1 Resumen de Reacciones adversas ocurridas en pacientes que toman Rocaltrol (calcitriol)

Clasificación Órgano Sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del Sistema inmunológico				Hipersensibilidad, urticaria
Trastornos del metabolismo y nutrición	Hipercalcemia		Disminución del apetito	Polidipsia, deshidratación Pérdida de peso

Trastornos psiquiátricos				Apatía Trastornos psiquiátricos
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea		Debilidad muscular, alteración sensitiva Insomnio
Trastornos cardiacos				Arritmias cardiacas
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, Náuseas	Vómitos	Estreñimiento, dolor en la zona superior del abdomen Ileo paralítico
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción		Eritema, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Retraso en el crecimiento
Trastornos renales y urinarios		Infección del tracto urinario		Poliuria Nocturia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				Calcinosis, pirexia, sed
Exploraciones complementarias			Aumento de la creatinina en sangre	

Dado que Rocaltrol ejerce un efecto vitamínico D, pueden producirse reacciones adversas similares a las observadas cuando se toman dosis excesivas de vitamina D, es decir, síndrome de hipercalcemia o intoxicación por calcio (según la intensidad y la duración de la hipercalcemia) (ver sección 4.2 y sección 4.4). De forma ocasional pueden producirse síntomas agudos incluyendo disminución del apetito, cefalea, náuseas, vómitos y dolor abdominal o dolor en la zona superior del abdomen y estreñimiento.

Los estudios farmacocinéticos han demostrado que, en virtud de la corta semivida biológica del calcitriol, las concentraciones séricas de calcio excesivamente altas se normalizan pocos días después de suspenderse el tratamiento, es decir, mucho antes que tras un tratamiento con preparados de vitamina D₃.

Pueden incluirse como efectos crónicos: debilidad muscular, pérdida de peso, alteración sensitiva, pirexia, sed, polidipsia, poliuria, deshidratación, apatía, retraso en el crecimiento e infección del tracto urinario.

En caso de hipercalcemia e hiperfosfatemia (de > 6 mg/100 mg ó > 1,9 mmol/l) concurrentes, pueden producirse calcinosis, observables radiográficamente.

Reacciones de hipersensibilidad como erupción, eritema, prurito y urticaria pueden ocurrir en individuos susceptibles.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Como el calcitriol es la forma activa de la vitamina D, los síntomas de una sobredosis de calcitriol son los mismos que los de una sobredosis de vitamina D. Estos mismos síntomas pueden aparecer si se toman dosis elevadas de calcio y fosfato mientras se está en tratamiento con Rocaltrol. Se debe evitar que el producto fosfocálcico (Ca x P) alcance un valor superior a 70 mg²/dl²

Los síntomas agudos de una intoxicación con vitamina D son: anorexia, cefalea, vómitos y estreñimiento. Los síntomas crónicos son distrofia (debilidad, pérdida de peso), trastornos sensitivos, fiebre con sed, poliuria, deshidratación, apatía, interrupción del crecimiento e infecciones urinarias. La hipercalcemia puede ir seguida de una calcificación metastásica de la corteza renal, del miocardio, de los pulmones y del páncreas.

Se tratará con emesis o lavado gástrico, para impedir la absorción intestinal de calcio. También se podrá administrar parafina líquida para favorecer la eliminación fecal. Se recomienda realizar análisis repetidos de calcio en sangre. Si persisten los niveles elevados de calcio, administrar fosfatos o corticoides o forzar la excreción urinaria.

La hipercalcemia a niveles más altos (> 3,2 mmol / L) puede conducir a insuficiencia renal sobre todo si los niveles de fosfato en la sangre son normales o elevados debido a la insuficiencia renal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Vitaminas. Vitaminas A y D, combinaciones de las dos incl. Vitamina D y análogos. Calcitriol, Código ATC: A11CC04

El calcitriol es la forma de la vitamina D₃ más activa en la estimulación del transporte intestinal del calcio. Los dos lugares de acción conocidos del calcitriol son el intestino y los huesos.

El calcitriol o 1- α ,25-dihidroxicolecalciferol es uno de los principales metabolitos activos de la vitamina D₃. Normalmente se forma en el riñón a partir de su precursor, el 25-hidroxicolecalciferol (25-HCC). La síntesis endógena diaria de calcitriol es de 0,5 – 1 microgramos, pero ésta es mayor en periodos de síntesis ósea elevada (por ej. crecimiento o embarazo). El calcitriol fomenta la absorción intestinal del calcio y regula la mineralización ósea. El efecto farmacológico de una única dosis de calcitriol dura unos 3-5 días.

En los pacientes con una marcada insuficiencia renal, especialmente si están sometidos a hemodiálisis durante largo tiempo, la síntesis endógena de calcitriol está disminuida o incluso completamente abolida. Esta deficiencia desempeña un papel decisivo en la génesis de la osteodistrofia renal, enfermedad en la que la administración oral de Rocaltrol normaliza la absorción intestinal del calcio, la hipocalcemia y las concentraciones séricas elevadas de fosfatasa alcalina y hormona paratiroidea. De igual manera, alivia el dolor óseo y muscular.

En pacientes con hipoparatiroidismo postquirúrgico, hipoparatiroidismo idiopático y pseudohipoparatiroidismo, la hipocalcemia y sus manifestaciones clínicas se alivian con el tratamiento con Rocaltrol.

En los pacientes con raquitismo dependiente de la vitamina D, las concentraciones séricas de calcitriol son bajas o nulas. Dada la insuficiente producción renal endógena de calcitriol, el tratamiento con Rocaltrol tiene carácter sustitutivo.

Igualmente los pacientes con raquitismo resistente a la vitamina D e hipofosfatemia, pueden beneficiarse con Rocaltrol.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El calcitriol se absorbe rápidamente en el intestino. Después de una dosis oral única de 0,25-1,0 microgramos, las concentraciones séricas máximas de calcitriol se alcanzan al cabo de 2-6 horas.

Distribución

Para su transporte en sangre, el calcitriol mayoritariamente se une a una proteína plasmática específica de vitamina D (DBP) y en menor medida, a lipoproteínas y a la albúmina. A mayor concentración plasmática de calcitriol, el DBP comienza a saturarse, y se incrementa la unión a lipoproteínas y albúmina.

Biotransformación

El calcitriol se hidroliza y oxida en el riñón y en el hígado por una isoenzima del citocromo P450 específica, concretamente la CYP24A1. Se han identificado varios metabolitos con diferente actividad como vitamina D.

Eliminación

La semivida de eliminación del calcitriol en el suero es de 5-8 horas. Sin embargo, el efecto farmacológico de una dosis única de calcitriol dura como mínimo 4 días. El calcitriol se excreta con la bilis y está sometido a circulación enterohepática.

La cinética de eliminación y absorción del calcitriol es lineal en un amplio rango de dosis de hasta 165 microgramos administrados en forma de dosis oral única.

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales

En pacientes con síndrome nefrótico o sometidos a hemodiálisis, las concentraciones séricas de calcitriol son menores y el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima es más prolongado.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad subcrónica llevados a cabo en ratas y perros demostraron que el calcitriol a dosis orales de 20 ng/kg/día (dos veces la dosis humana habitual) durante 6 meses, no produce reacciones adversas o produce reacciones adversas moderadas. Dosis de 80ng/kg/día (ocho veces la dosis humana habitual) durante 6 meses, produjeron reacciones adversas moderadas. Los cambios observados parecen ser el resultado de una hipercalcemia prolongada.

Los estudios de toxicidad reproductiva llevados a cabo en ratas demostraron que dosis orales de hasta 300 ng/kg/día (30 veces la dosis humana habitual) no tienen ningún efecto negativo sobre la reproducción.

En conejos, se observaron múltiples anomalías fetales en dos camadas a dosis orales tóxicas para la madre de 300 ng/kg/día y en una camada a dosis de 80 ng/kg/día, pero no se observaron a dosis de 20 ng/kg/día (2 veces la dosis humana habitual).

Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados y los controles en el número de camadas o fetos que muestran anomalías, la posibilidad de que estos resultados se deban a la administración de calcitriol no podía ser descartada.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

Butilhidroxianisol (E-320)

Butilhidroxitolueno (E-321)

Triglicéridos de cadena media(Rocaltrol 0,25 microgramos cápsulas blandas)

Triglicéridos de grasa de coco (Rocaltrol 0,50 microgramos cápsulas blandas)

Cubierta de la cápsula:

Gelatina

Glicerol al 85%

Karion 83 (contiene: sorbitol (E420), manitol y almidón de maíz hidrolizado hidrogenado)

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro rojo (E172).

Óxido de hierro amarillo (E-172)

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar el blister en el embalaje exterior para protegerlo de la luz y la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Rocaltrol 0,25 microgramos cápsulas blandas se presenta en blister de PVC que contienen 20 cápsulas blandas.

Rocaltrol 0,50 microgramos cápsulas blandas se presenta en blister de PVC que contienen 20 cápsulas blandas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ATNAHS PHARMA NETHERLANDS B.V.
Copenhagen Towers, Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Rocaltrol 0,25 microgramos: N° Reg.: 55.973

Rocaltrol 0,50 microgramos: N° Reg.: 55.974

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Rocaltrol 0,25 microgramos: Fecha de Autorización 26/11/1982 / Renovación: 1/12/2010

Rocaltrol 0,50 microgramos: Fecha de Autorización 26/11/1982 / Renovación: 1/12/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2021