

*Spazio riservato al timbro che  
indica l'approvazione del testo*

## **Calcitriolo Devatis**

### **Composizione**

#### *Principi attivi*

calcitriolo.

#### *Sostanze ausiliarie*

Gelatina, glicerolo (E422), sorbitolo liquido cristallizzabile (E420) (10,2 mg sorbitolo per capsula), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro giallo (E172), titanio diossido, acqua depurata, butilidrossianisolo (E 320), butilidrossitoluene (E321), trigliceridi saturi a catena media.

### **Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità**

Capsule molli da 0,25 µg e 0,5 µg.

### **Indicazioni/possibilità d'impiego**

Osteoporosi postmenopausa.

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

Ipoparatiroidismo postoperatorio.

Ipoparatiroidismo idiopatico.

Pseudoipoparatiroidismo.

Rachitismo vitamina D-dipendente.

Rachitismo vitamina D-resistente con ipofosfatemia.

### **Posologia/impiego**

#### *Posologia abituale*

La dose giornaliera ottimale di Calcitriolo Devatis deve essere determinata accuratamente per ogni paziente in base ai livelli sierici di calcio. Il trattamento con Calcitriolo Devatis deve essere sempre iniziato alla dose consigliata, che va aumentata solo sotto attento controllo del calcio sierico.

Una volta determinato il dosaggio ottimale di Calcitriolo Devatis, i livelli sierici di calcio devono essere monitorati mensilmente (o secondo le raccomandazioni riportate di seguito per le singole indicazioni).

I campioni di sangue per la stima della concentrazione sierica di calcio devono essere prelevati senza usare il laccio emostatico.

Se la calcemia supera di 1 mg/100 ml (0,25 mmol/l) l'intervallo di normalità (9–11 mg/100 ml, equivalenti a 2,25–2,75 mmol/l) o la creatinina sierica aumenta a valori superiori a 120 µmol/l, il trattamento con Calcitriolo Devatis deve essere interrotto immediatamente fino alla normalizzazione della calcemia.

Finché persiste l'ipercalcemia, i livelli sierici di calcio e fosfato devono essere controllati quotidianamente. Se i valori si normalizzano, il trattamento con Calcitriolo Devatis può essere ripreso con una dose giornaliera inferiore di 0,25 µg a quella somministrata in precedenza.

Il presupposto per un'efficacia ottimale di Calcitriolo Devatis è un apporto di calcio sufficiente, ma non eccessivo all'inizio della terapia.

Potrebbero essere necessari integratori di calcio, da utilizzare secondo le attuali raccomandazioni scientifiche.

Grazie a un migliore assorbimento del calcio nel tratto gastrointestinale, in alcuni pazienti in trattamento con Calcitriolo Devatis si può ridurre l'apporto di calcio. I pazienti con una tendenza all'ipercalcemia possono richiedere solo dosi limitate di calcio o nessuna integrazione.

### *Istruzioni posologiche speciali*

#### *Osteoporosi postmenopausa*

La dose consigliata è di 0,25 µg due volte al giorno; le capsule devono essere ingerite senza masticarle.

La calcemia e la creatinemia devono essere determinate dopo 4 settimane, 3 mesi, 6 mesi e poi ogni 6 mesi.

#### *Osteodistrofia renale (pazienti in dialisi)*

La dose giornaliera è inizialmente di 0,25 µg. Nei pazienti con calcemia normale o lieve ipocalcemia è sufficiente una dose di 0,25 µg ogni due giorni. Se entro 2–4 settimane non si osserva un effetto soddisfacente sui parametri clinici e biochimici, la dose può essere incrementata di 0,25 µg/die a intervalli di 2–4 settimane. Durante questa fase, il calcio sierico deve essere misurato almeno due volte a settimana. La maggior parte dei pazienti risponde a una dose di 0,5–1,0 µg al giorno.

In caso di somministrazione concomitante di barbiturici o anticonvulsivanti, può essere necessario un adeguamento della dose.

Una terapia d'urto orale con Calcitriolo Devatis a una dose iniziale di 0,1 µg per kg e settimana – distribuita in due o tre dosi uguali durante la notte – si è dimostrata efficace anche in pazienti che non avevano risposto alla terapia continua. Non si deve superare la dose totale cumulativa di 12 µg a settimana.

#### *Ipoparatiroidismo e rachitismo*

La dose iniziale consigliata di Calcitriolo Devatis è di 0,25 µg al giorno, somministrati al mattino. Se non si osserva una reazione soddisfacente in termini di parametri biochimici e clinici della malattia, la dose può essere incrementata a intervalli di 2–4 settimane. Durante questa fase, i livelli sierici di calcio devono essere determinati almeno due volte a settimana.

Nei pazienti con ipoparatiroidismo si osserva occasionalmente malassorbimento; in questi casi possono essere necessarie dosi più elevate di Calcitriolo Devatis.

Se il medico decide di prescrivere Calcitriolo Devatis a una donna incinta con ipoparatiroidismo, nelle fasi avanzate della gravidanza può essere necessaria una dose più elevata, che deve essere nuovamente ridotta dopo il parto o durante l'allattamento.

### *Pazienti anziani*

Nei pazienti anziani non è necessario un aggiustamento specifico della dose. Si devono seguire le raccomandazioni generali per il controllo del calcio sierico e della creatinina.

### *Lattanti e bambini piccoli*

La sicurezza e l'efficacia delle capsule di calcitriolo nei bambini non sono state studiate a sufficienza per consentire una raccomandazione sulla dose.

## **Controindicazioni**

Calcitriolo Devatis (così come i medicinali dello stesso gruppo) è controindicato in presenza di

- qualsiasi malattia associata a ipercalcemia,
- ipersensibilità al principio attivo o ad una delle sostanze ausiliarie secondo la composizione,
- segni di effetti indesiderati correlati alla vitamina D.

## **Avvertenze e misure precauzionali**

Esiste una stretta correlazione tra il trattamento con calcitriolo e lo sviluppo di ipercalcemia. Negli studi sull'osteodistrofia uremica, fino al 40% dei pazienti trattati con calcitriolo ha sviluppato ipercalcemia. Un improvviso incremento dell'apporto di calcio – dovuto a un cambiamento delle abitudini alimentari (ad es. aumento del consumo di latticini) o all'assunzione incontrollata di preparati contenenti calcio – può causare ipercalcemia. I pazienti e i loro familiari devono essere invitati espressamente a seguire rigorosamente la propria dieta e devono essere informati sui sintomi di un'eventuale ipercalcemia.

Se la calcemia supera di 1 mg/100 ml (250 µmol/l) l'intervallo di normalità (9–11 mg/100 ml, equivalenti a 2250–2750 µmol/l) o la creatinina sierica aumenta a valori superiori a 120 µmol/l, il trattamento con Calcitriolo Devatis deve essere interrotto immediatamente, fino al ripristino della normale calcemia (cfr. rubrica «Posologia/impiego»).

I pazienti immobilizzati, ad es. in seguito a interventi chirurgici, sono particolarmente esposti al rischio di ipercalcemia.

Nei pazienti con funzione renale normale, l'ipercalcemia cronica può essere associata a un aumento della creatinina sierica.

Si raccomanda cautela nei pazienti con anamnesi di calcoli renali o con malattie coronariche.

Calcitriolo aumenta i livelli di fosfato inorganico nel siero. Mentre nei pazienti con ipofosfatemia questo è un effetto desiderato, nei pazienti con insufficienza renale è necessario avere cautela a

causa del rischio di calcificazione ectopica. In questi casi, la concentrazione plasmatica di fosfato deve essere mantenuta al livello normale (da 2 a 5 mg/100 ml, equivalenti a 0,65–1,62 mmol/l) mediante la somministrazione orale di leganti del fosfato, come idrossido di alluminio o carbonato di alluminio, e una dieta a basso contenuto di fosfato.

Assicurarsi che il prodotto calcio sierico-fosfato sierico ( $\text{Ca} \times \text{P}$ ) non superi i 70 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>.

I pazienti con rachitismo vitamina D-resistente (rachitismo ipofosfatemico familiare) devono continuare la terapia orale con fosfato durante il trattamento con Calcitriolo Devatis. Tuttavia, si deve tenere presente che la possibile stimolazione dell'assorbimento intestinale di fosfato può ridurre il fabbisogno di fosfato esogeno.

Gli esami di laboratorio da effettuare regolarmente comprendono la determinazione del calcio, del fosforo, del magnesio e della fosfatasi alcalina nel siero nonché del contenuto di calcio e fosfato nelle urine delle 24 ore. Durante la fase di aggiustamento del trattamento con Calcitriolo Devatis, il calcio sierico deve essere determinato almeno due volte alla settimana (cfr. rubrica «Posologia/impiego»). Poiché calcitriolo è il più efficace metabolita della vitamina D disponibile, per evitare l'insorgenza di un'ipervitaminosi D non devono essere somministrati altri preparati a base di vitamina D durante il trattamento con Calcitriolo Devatis.

Quando si passa dal trattamento con ergocalciferolo (vitamina D<sub>2</sub>) a quello con calcitriolo, possono passare vari mesi prima che la concentrazione di ergocalciferolo nel sangue torni al valore basale (cfr. rubrica «Posologia eccessiva»).

Nei pazienti con funzionalità renale normale che assumono Calcitriolo Devatis si deve evitare una disidratazione. Assicurarsi che l'apporto di liquidi sia sufficiente.

Questo medicinale contiene 10,2 mg di sorbitolo per capsule. L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato. Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

### Interazioni

Bisogna seguire attentamente le prescrizioni dietetiche sull'assunzione supplementare di calcio e si deve evitare l'assunzione incontrollata di ulteriori medicinali contenenti calcio.

La somministrazione concomitante di un diuretico tiazidico nei pazienti con ipoparatiroidismo aumenta il rischio di ipercalcemia. Nei pazienti in trattamento con digitale, il dosaggio di calcitriolo deve essere determinato accuratamente, perché in questi pazienti un'ipercalcemia potrebbe causare aritmie cardiache.

Tra gli analoghi della vitamina D e i corticosteroidi esiste un antagonismo funzionale: gli analoghi della vitamina D favoriscono l'assorbimento di calcio, i corticosteroidi lo inibiscono.

Nei pazienti in dialisi cronica, durante la terapia con calcitriolo non devono essere somministrati medicinali contenenti magnesio (ad esempio antiacidi), perché possono causare ipermagnesemia.

Poiché calcitriolo influenza anche il trasporto dei fosfati nell'intestino, nei reni e nelle ossa, la somministrazione di leganti del fosfato si deve basare sulla concentrazione sierica di fosfato (valori normali: 2–5 mg/100 ml o 0,6–1,6 mmol/l).

I pazienti con rachitismo vitamina D-resistente (rachitismo ipofosfatemico familiare) devono continuare la terapia orale con fosfato. Tuttavia, si deve tenere conto della possibile stimolazione dell'assorbimento intestinale di fosfato da parte di calcitriolo, perché questo può modificare la necessità di somministrare integratori di fosfato.

I sequestranti degli acidi biliari, come colestiramina e sevelamer, possono limitare l'assorbimento delle vitamine liposolubili nell'intestino e quindi anche interferire con l'assorbimento intestinale di calcitriolo.

### **Gravidanza, allattamento**

#### *Gravidanza*

Gli studi sugli animali hanno evidenziato fetotossicità (cfr. rubrica «Dati preclinici»).

Tuttavia, non ci sono indicazioni che nell'uomo la vitamina D abbia effetti teratogeni, neanche a dosi molto elevate. Calcitriolo Devatis deve essere utilizzato in gravidanza solo in caso di assoluta necessità.

#### *Allattamento*

Il calcitriolo esogeno può passare nel latte materno.

A causa del possibile sviluppo di ipercalcemia nella madre e di effetti indesiderati di Calcitriolo Devatis nel bambino, le donne che assumono Calcitriolo Devatis possono allattare solo a condizione che i livelli sierici di calcio della madre e del bambino siano monitorati.

### **Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine**

Sulla base del profilo farmacodinamico si ritiene che questo prodotto sia sicuro o che una compromissione delle attività sopra menzionate sia improbabile.

### **Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati elencati di seguito si basano sulle esperienze acquisite negli studi clinici con Calcitriolo Devatis e sull'esperienza post-marketing.

L'effetto indesiderato riportato più comunemente è stato l'ipercalcemia.

Gli effetti indesiderati sono elencati secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA e secondo la frequenza in base alla seguente convenzione: molto comune

Gli effetti indesiderati sono riportati per classe sistemico-organica e categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10'000$ ,  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10'000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente.

### *Disturbi del sistema immunitario*

*Frequenza non nota:* ipersensibilità, orticaria.

### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

*Molto comune:* ipercalcemia.

*Non comune:* perdita dell'appetito.

*Frequenza non nota:* polidipsia, disidratazione.

### *Disturbi psichiatrici*

*Frequenza non nota:* apatia.

### *Patologie del sistema nervoso*

*Comune:* cefalea.

*Frequenza non nota:* debolezza muscolare, disturbi sensoriali.

### *Patologie gastrointestinali*

*Comune:* dolori addominali, nausea.

*Non comune:* vomito.

*Frequenza non nota:* stipsi.

### *Disfunzioni della cute e del tessuto sottocutaneo*

*Comune:* eruzione cutanea.

*Frequenza non nota:* eritema, prurito.

### *Disfunzioni del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

*Frequenza non nota:* inibizione della crescita.

### *Disturbi della funzionalità renale e delle vie urinarie inferiori*

*Comune:* infezioni delle vie urinarie.

*Frequenza non nota:* poliuria.

### *Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione*

*Frequenza non nota:* calcinosi, piressia, sete.

### *Esami diagnostici*

*Non comune:* aumento dei livelli ematici di creatinina.

*Frequenza non nota:* perdita di peso.

Poiché calcitriolo agisce come vitamina D, può causare «effetti collaterali» simili a quelli di un sovradosaggio di vitamina D, ossia una sindrome da ipercalcemia o un'intossicazione da calcio (a seconda della durata e dell'intensità dell'ipercalcemia) (cfr. rubriche «Posologia/impiego» e «Avvertenze e misure precauzionali»). I sintomi acuti sono perdita di appetito, cefalea, nausea, vomito, dolori addominali, stipsi e apatia.

In caso di ipercalcemia e concomitante iperfosfatemia  $>6$  mg/100 ml, ovvero  $>1,9$  mmol/l, può insorgere una calcinosi rilevabile radiograficamente.

A causa della breve emivita biologica di calcitriolo, sulla base degli studi farmacocinetici si può prevedere che l'eccesso di calcio nel siero si normalizzi entro pochi giorni dalla sospensione della

terapia o dalla riduzione della dose, quindi molto più rapidamente rispetto al trattamento con preparati a base di vitamina D3.

I possibili sintomi di un'ipercalcemia cronica comprendono: debolezza muscolare, perdita di peso, disturbi sensoriali, ipertensione, sete, poliuria, polidipsia, disidratazione, apatia, inibizione della crescita, infezioni delle vie urinarie e, molto raramente, come conseguenza dell'ipercalcemia, calcificazioni ectopiche e pancreatite.

Nei soggetti sensibili possono insorgere reazioni di ipersensibilità, quali eruzione cutanea, eritema, prurito, orticaria e, molto raramente, gravi alterazioni cutanee eritematose.

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante.

Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-benefico del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi nuovo o grave effetto collaterale sospetto attraverso il portale online EIVIS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito

[www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

### **Posologia eccessiva**

#### *Trattamento dell'ipercalcemia asintomatica*

Cfr. rubrica «Istruzioni posologiche speciali».

Poiché calcitriolo è un metabolita della vitamina D, il sovradosaggio si manifesta come un sovradosaggio di vitamina D. L'assunzione di alte dosi di calcio e fosfato insieme a Calcitriolo Devatis può causare sintomi simili. Assicurarsi che il prodotto calcio sierico-fosfato sierico (Ca × P) non superi i 70 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>. Un elevato contenuto di calcio nella soluzione dializzante può contribuire all'ipercalcemia.

*I segni acuti di intossicazione da vitamina D sono:*

anoressia, cefalea, vomito, stipsi.

#### *Segni cronici*

Distrofia (debolezza, perdita di peso), disturbi sensoriali, eventualmente febbre con sete, poliuria, disidratazione, apatia, arresto della crescita e infezioni delle vie urinarie. Si sviluppa un'ipercalcemia con calcificazione metastatica della corteccia renale, del miocardio, dei polmoni, del pancreas.

Per il trattamento di un sovradosaggio accidentale sono indicate le seguenti misure: lavaggio gastrico immediato o induzione del vomito per evitare un ulteriore assorbimento; somministrazione di olio di paraffina per promuovere l'escrezione fecale. Sono indicate misurazioni ripetute del calcio sierico.

Qualora i livelli sierici di calcio dovessero mantenersi elevati, si possono somministrare fosfato e corticosteroidi e avviare misure volte a ottenere un'opportuna diuresi forzata.

### **Proprietà/effetti**

#### *Codice ATC*

A11CC04

### *Meccanismo d'azione*

Calcitriolo è la forma più attiva della vitamina D<sub>3</sub> in termini di stimolazione del trasporto di calcio nell'intestino. Calcitriolo è uno dei più importanti metaboliti attivi della vitamina D<sub>3</sub>. Questo metabolita si forma normalmente nei reni dal suo precursore 25-idrossicolecalciferolo (25-HCC). Normalmente, la produzione giornaliera fisiologica è di 0,5–1,0 µg; nei periodi con aumento della formazione ossea (per esempio crescita, gravidanza) è più elevata. Calcitriolo promuove l'assorbimento intestinale di calcio e regola la mineralizzazione ossea.

La funzione primaria di calcitriolo nella regolazione dell'equilibrio del calcio, incluso il suo effetto stimolante sull'attività degli osteoblasti nello scheletro, costituisce una solida base farmacologica per i suoi effetti terapeutici nell'osteoporosi postmenopausa.

Nei pazienti con grave insufficienza renale, la formazione di calcitriolo endogeno è ridotta o addirittura assente. Questa carenza svolge un ruolo importante nello sviluppo dell'osteodistrofia renale.

La somministrazione orale di Calcitriolo Devatis in pazienti con osteodistrofia renale porta alla normalizzazione della riduzione dell'assorbimento intestinale di calcio, dell'ipocalcemia, dell'incremento della fosfatasi alcalina nel siero e della concentrazione sierica di paratormone. Calcitriolo Devatis allevia il dolore osseo e muscolare e corregge le alterazioni istologiche nell'osteite fibrosa e in altri disturbi della mineralizzazione.

Nei pazienti con ipoparatiroidismo postoperatorio, ipoparatiroidismo idiopatico o pseudoipoparatiroidismo, il trattamento con Calcitriolo Devatis allevia l'ipocalcemia e i suoi segni clinici.

Nei pazienti con rachitismo vitamina D-dipendente, il calcitriolo sierico è assente o è presente solo in quantità limitate. Poiché la produzione endogena di calcitriolo nei reni è insufficiente, si deve valutare il trattamento con Calcitriolo Devatis come terapia sostitutiva.

Nei pazienti con rachitismo vitamina D-resistente e ipofosfatemia con ridotti livelli plasmatici di calcitriolo, il trattamento con Calcitriolo Devatis diminuisce l'eliminazione tubulare di fosfato e, in associazione con un concomitante trattamento a base di fosfato, normalizza la formazione ossea.

La terapia con Calcitriolo Devatis si è dimostrata utile anche in pazienti con diverse altre forme di rachitismo, per esempio associato a epatite nei neonati, ad atresia biliare, a cistinosi o a una carenza di calcio o vitamina D nella dieta.

### *Farmacodinamica*

I due organi bersaglio noti del calcitriolo sono l'intestino e le ossa.

Nella mucosa intestinale umana sembra essere presente una proteina di legame al recettore del calcitriolo. Ci sono anche indicazioni di un effetto di calcitriolo sui reni e sulle ghiandole paratiroidi.

Nei ratti con uremia acuta, calcitriolo ha dimostrato di stimolare l'assorbimento intestinale di calcio.

I reni dei pazienti uremici non sono in grado di sintetizzare calcitriolo – l'ormone attivo, prodotto da un precursore della vitamina D – in quantità sufficienti. L'ipocalcemia che ne deriva e l'iperparatiroidismo secondario sono le cause principali della malattia ossea metabolica nell'insufficienza renale.

Tuttavia, anche altre sostanze tossiche per le ossa, che aumentano in caso di uremia (ad es. l'alluminio), possono contribuire alla patogenesi.

L'effetto benefico di Calcitriolo Devatis nell'osteodistrofia renale sembra derivare dalla correzione dell'ipocalcemia e dell'iperparatiroidismo secondario. Non è chiaro se Calcitriolo Devatis abbia altri effetti benefici indipendenti da questo meccanismo.

### **Farmacocinetica**

#### *Assorbimento*

Le concentrazioni plasmatiche di picco sono state raggiunte entro 2–6 ore dopo la somministrazione orale di una dose singola di calcitriolo di 0,25–1,0 µg.

#### *Distribuzione*

Calcitriolo e altri metaboliti della vitamina D sono legati a proteine plasmatiche specifiche durante il trasporto nel sangue.

#### *Metabolismo*

Calcitriolo è idrossilato e ossidato nei reni e nel fegato da un isoenzima specifico del citocromo P450, CYP24A1.

Sono stati identificati vari metaboliti con diversi livelli di attività rispetto alla vitamina D.

#### *Eliminazione*

Come emivita per l'eliminazione di calcitriolo dal siero è stato determinato un intervallo da 5 a 8 ore. La cinetica di eliminazione e assorbimento del calcitriolo mostra un andamento lineare in un intervallo di dosi molto ampio, fino a una dose singola orale di 165 µg. La durata dell'effetto farmacologico di una dose singola di calcitriolo è di 4 giorni. Calcitriolo è escreto nella bile ed è soggetto a circolazione enteroepatica.

#### *Cinetica di gruppi di pazienti speciali*

Nei pazienti affetti da sindrome nefrosica o sottoposti a emodialisi, i livelli di calcitriolo nel siero erano ridotti e il tempo necessario per il raggiungimento della concentrazione massima era maggiore.

### **Dati preclinici**

Studi di tossicità per la riproduzione nei ratti hanno mostrato che dosi orali fino a 300 ng/kg/die (30 volte la dose abituale nell'uomo) non hanno avuto effetti negativi sulla riproduzione. Nei conigli, a una dose orale tossica per le madri di 300 ng/kg/die, sono state osservate anomalie fetali (malformazioni scheletriche e viscerali) in due cucciolate, oltre a segni di embriotossicità. Anomalie sono state osservate in una cucciolata anche con 80 ng/kg/die, ma non con una dose di 20 ng/kg/die (il doppio della dose abituale nell'uomo). Sebbene le alterazioni osservate non fossero statisticamente significative, non si può escludere un coinvolgimento di calcitriolo.

### **Altre indicazioni**

#### *Stabilità*

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore.

#### *Indicazioni particolari concernenti l'immagazzinamento*

Non conservare a temperature superiori a 25 °C.

### **Numero dell'omologazione**

69164 (Swissmedic).

### **Confezioni**

Capsule da 0,25 µg (arancioni-bianche): blister: 30 e 100 (B).

Capsule da 0,5 µg (arancioni): blister: 30 e 100 (B).

### **Titolare dell'omologazione**

Devatis AG, 6330 Cham.

### **Stato dell'informazione**

Novembre 2013.