

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Preotact 100 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Preotact contiene ormone paratiroideo prodotto utilizzando un ceppo di *Escherichia coli* modificato con tecnologia DNA ricombinante.

Il prodotto medicinale è fornito in una cartuccia a doppia camera.

La prima camera contiene 1,61 mg di ormone paratiroideo.

Ogni dose di 71,4 microlitri contiene 100 microgrammi di ormone paratiroideo. Ogni cartuccia contiene 14 dosi.

La seconda camera contiene un solvente sterile per la ricostituzione.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere di colore da bianco a bianco avorio e solvente limpido, incolore.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento dell'osteoporosi in donne post-menopausa ad alto rischio di fratture (vedere paragrafo 5.1).

E' stata dimostrata una riduzione significativa nella incidenza di fratture vertebrali, ma non di fratture dell'anca.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La dose raccomandata di Preotact è 100 microgrammi di ormone paratiroideo somministrati una volta al giorno per iniezione sottocutanea nell'addome.

Le pazienti devono essere addestrate ad utilizzare le appropriate tecniche di iniezione (vedere paragrafo 6.6). Un manuale per l'utilizzatore è disponibile con la penna Preotact pen per insegnare ai pazienti il corretto uso della penna. La penna non è inclusa nella confezione assieme alle cartucce.

Le pazienti devono ricevere supplementi di calcio e vitamina D se l'assunzione con la dieta è inadeguata.

I dati si riferiscono a un trattamento continuato con Preotact fino a 24 mesi (vedi sezione 4.4).

A seguito di un trattamento con Preotact le pazienti possono essere trattate con un bisfosfonato per aumentare ulteriormente la densità minerale ossea (vedi sezione 5.1).

### Popolazioni specifiche

#### *Insufficienza renale*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina da 30 a 80 ml/min). Non vi sono dati disponibili in pazienti con insufficienza renale grave. Preotact quindi non deve essere usato in pazienti con insufficienza renale grave (vedi sezione 4.3).

#### *Insufficienza epatica*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (punteggio totale da 7 a 9 sulla scala di Child-Pugh). Non vi sono dati disponibili in pazienti con insufficienza epatica grave. Preotact quindi non dovrebbe essere usato in pazienti con insufficienza epatica grave (vedi sezione 4.3).

#### *Bambini e adolescenti*

La sicurezza e l'efficacia di Preotact in pazienti al di sotto di 18 anni non sono state studiate. Preotact non deve essere usato in pazienti pediatrici o giovani adulti (vedere paragrafo 5.1 e 5.2).

#### *Anziani*

Non è richiesto un aggiustamento della dose basato sull'età (vedi sezione 5.2)

## **4.3 Controindicazioni**

Preotact è controindicato in pazienti

- con ipersensibilità all'ormone paratiroideo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedi sezione 6.1)
- che hanno ricevuto in precedenza una terapia radiante allo scheletro
- con pre-esistente ipercalcemia o altre alterazioni del metabolismo fosfo-calcico
- con malattie metaboliche dell'osso diverse dall'osteoporosi primaria (inclusi l'iperparatiroidismo e la malattia ossea di Paget)
- con aumenti ingiustificati della fosfatasi alcalina specifica per l'osso
- con insufficienza renale grave
- con insufficienza epatica grave

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Le pazienti che iniziano una terapia con Preotact devono essere monitorate dopo 1, 3 e 6 mesi per possibili incrementi dei livelli sierici e/o urinari di calcio. Un monitoraggio oltre i 6 mesi non è raccomandato per le pazienti il cui calcio sierico totale sia entro i limiti di norma a 6 mesi.

Elevati livelli sierici di calcio sono stati osservati durante il trattamento con Preotact. Le concentrazioni sieriche di calcio raggiungono un massimo fra 6 e 8 ore dopo la dose e ritornano ai valori basali da 20 a 24 ore dopo ogni somministrazione di ormone paratiroideo. Quindi se vengono prelevati campioni di sangue da un paziente per il monitoraggio dei livelli di calcio, questo deve essere effettuato almeno 20 ore dopo l'iniezione più recente.

### *Trattamento di elevati livelli sierici di Calcio*

Pazienti con calcio sierico persistentemente elevato (al di sopra del limite superiore della norma) devono essere valutate per la possibile presenza di malattie di base (per es. iperparatiroidismo). Se non è riscontrata alcuna condizione patologica concomitante, devono essere seguite le seguenti procedure di trattamento:

- i supplementi di calcio e vitamina D devono essere interrotti
- la frequenza di somministrazione di Preotact dovrebbe essere cambiata a 100 microgrammi a giorni alterni
- se i livelli continuano ad essere elevati, la terapia con Preotact dovrebbe essere interrotta ed la paziente monitorata sino a quando i valori anormali siano ritornati normali

#### *Pazienti con pre-esistente ipercalcemia e/o ipercalciuria*

Preotact è stato studiato in pazienti con pre-esistente ipercalcemia e/o ipercalciuria. In queste pazienti vi era una maggiore probabilità che il trattamento con Preotact esacerbasse la loro ipercalcemia e/o ipercalciuria di base.

Preotact non è stato studiato in pazienti con urolitiasi attiva. Preotact dovrebbe essere usato con cautela in pazienti con urolitiasi attiva o pregressa.

Nei pazienti che ricevono glicosidi cardioattivi è necessario usare cautela (vedi sezione 4.5).

Studi in ratti indicano una aumentata incidenza di osteosarcoma con la somministrazione a lungo termine di Preotact (vedi sezione 5.3). La comparsa di osteosarcoma si è verificata soltanto a dosi che generavano una esposizione sistemica 27 volte maggiore di quella osservata nell'uomo con la dose di 100 microgrammi. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati clinici la durata di trattamento raccomandata di 24 mesi non dovrebbe essere superata.

Preotact contiene metacresolo, che può causare reazioni allergiche.

Questo prodotto medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per dose.

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

L'ormone paratiroideo è un peptide naturale che non è metabolizzato dagli enzimi microsomiali epatici che metabolizzano i farmaci (per es. gli isoenzimi del citocromo P450) né li inibisce. Inoltre, l'ormone paratiroideo non si lega alle proteine ed ha un basso volume di distribuzione. Conseguentemente, non ci si aspetta alcuna interazione con altri prodotti medicinali né sono stati condotti studi specifici di interazione tra farmaci. Nel programma clinico non è stato identificato alcun potenziale di interazione con farmaci.

L'uso combinato di ormone paratiroideo e alendronato non ha dimostrato alcun vantaggio nei confronti dell'uno o dell'altro trattamento in monoterapia, prendendo in considerazione la densità minerale ossea come end point del trattamento (vedi sezione 5.1).

Sulla base della conoscenza del meccanismo d'azione, l'uso combinato di Preotact e di glicosidi cardioattivi può predisporre le pazienti alla tossicità da digitale in caso di sviluppo di ipercalcemia.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Non vi sono dati disponibili provenienti dall'uso dell'ormone paratiroideo in donne in gravidanza. Gli studi di tossicità riproduttiva in animali sono incompleti (vedi sezione 5.3).

L'ormone paratiroideo non deve essere usato durante la gravidanza o l'allattamento.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Poiché sono stati descritti alcuni episodi di capogiro in pazienti trattati con Preotact, le pazienti devono evitare di guidare veicoli o di usare macchinari fino a quando i sintomi non siano cessati.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

I seguenti dati sulle reazioni avverse da farmaco (Adverse Drug Reaction, ADR) sono basati su due studi controllati verso placebo che comprendevano 2.642 donne osteoporotiche in età post-menopausa di cui 1.341 hanno ricevuto ormone paratiroideo. Approssimativamente il 71,4% delle pazienti trattate con ormone paratiroideo hanno riferito almeno una ADR.

Ipercalcemia e/o ipercalciuria riflettono le note azioni farmacodinamiche dell'ormone paratiroideo a carico del tratto gastroenterico, del rene e dell'osso. Ipercalcemia fu riferita da 25,3% delle pazienti e ipercalciuria dal 39,3% delle pazienti trattate con Preotact. La ipercalcemia era transitoria ed era riferita più frequentemente nei primi 3 mesi di trattamento. Nel corso del programma clinico essa fu trattata con il monitoraggio dei valori di laboratorio e l'uso di un algoritmo di trattamento prestabilito (vedi sezioni 4.3, 4.4, e 5.1).

La nausea fu l'unica altra ADR riportata molto comunemente.

La tabella sotto riportata fornisce un sommario globale delle ADR la cui incidenza è almeno 0,5% più elevata nel gruppo trattato con ormone paratiroideo in confronto al placebo. Sono utilizzate le seguenti categorie per ordinare in sequenza gli effetti indesiderabili per frequenza di comparsa: molto comune (> 1/10); comune (> 1/100 e <1/10); non comune (> 1/1.000 e <1/100); rara (> 1/10.000 e <1/1.000); e molto rara (<1/10.000) includendo casi isolati.

<b>Classificazione sistemica organica</b>	<b>Ormone paratiroideo (PTH) N=1.341 (%)</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
<i>Non comune</i>	
Influenza	0,5
<b>Alterazioni del metabolismo e nutrizione</b>	
<i>Molto comune</i>	
Ipercalcemia	25,3
<i>Comune</i>	
Aumento della calcemia	3,1
<i>Non comune</i>	
Aumento della fosfatasi alcalina ematica	0,8
Anoressia	0,6
Aumento dell'acido urico ematico	0,6
<b>Alterazioni del sistema nervoso</b>	
<i>Comune</i>	
Cefalea	9,3
Capogiri	3,9
<i>Non comune</i>	
Disgeusia	0,8
Parosmia	0,7
<b>Alterazioni cardiache</b>	
<i>Comune</i>	
Palpitazioni	1,0
<b>Alterazioni dell'apparato gastrointestinale</b>	
<i>Molto comune</i>	
Nausea	13,5
<i>Comune</i>	
Vomito	2,5
Costipazione	1,8
Dispepsia	1,3
Diarrea	1,0

<i>Non comune</i>	
Dolore addominale	0,8

**Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico, tessuto connettivo e tessuto osseo**

<i>Comune</i>	
Crampi muscolari	1,1
Dolore alle estremità	1,1
Lombalgia	1,0

**Alterazioni renali e delle vie urinarie**

<i>Molto comune</i>	
Ipercalciuria	39,3
<i>Comune</i>	
Aumento del rapporto urinario calcio/creatinina	2,9
Aumento del calcio urinario	2,2

**Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione**

<i>Comune</i>	
Eritema nel sito di iniezione	2,6
Affaticamento	1,8
Astenia	1,2
<i>Non comune</i>	
Irritazione nel sito di iniezione	0,9

Preotact aumenta le concentrazioni sieriche di acido urico. Rispetto a tutti i soggetti che ricevettero paratormone alla dose di 100 microgrammi un aumento dell'acido urico ematico fu riferito per 8 soggetti (0,6 %) ed iperuricemia fu riferita per 5 soggetti (0,4 %). Benché gotta, artralgia e nefrolitiasi siano stati riferiti quali ADR, non è stata completamente stabilita una relazione fra gli aumenti dell'acido urico e la somministrazione di Preotact.

*Anticorpi contro l'ormone paratiroideo*

In un ampio studio clinico di fase III, anticorpi contro l'ormone paratiroideo furono riscontrati nel 3 % delle donne che ricevevano Preotact in confronto con 0,2 % delle donne che ricevevano placebo. In queste donne con un titolo anticorpale positivo non vi fu evidenza di reazioni di ipersensibilità, né effetti sulla risposta della densità minerale ossea, né effetti sul calcio sierico.

**4.9 Sovradosaggio**

*Segni e sintomi*

Nel programma clinico su Preotact, un sovradosaggio accidentale fu riferito per 17 soggetti.

Preotact è stato somministrato in dosi singole sino a 5 microgrammi/kg e in dosi ripetute sino a 3 microgrammi/kg/die per 3 giorni e sino a 2,5 microgrammi/kg/die per 7 giorni. Gli effetti che possono essere attesi a seguito di un sovradosaggio comprendono ipercalcemia ritardata, nausea, vomito, capogiri e cefalea.

*Trattamento del sovradosaggio*

Non vi è alcun antidoto specifico per Preotact. Il trattamento di un sospetto sovradosaggio deve comprendere la temporanea interruzione di Preotact, il monitoraggio del calcio sierico, e la implementazione di misure appropriate di carattere supportivo, quali la idratazione. In considerazione della breve durata della attività farmacologica di Preotact ulteriori misure non dovrebbero essere necessarie.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: ormone paratiroideo, codice ATC: H05 AA03.

#### *Meccanismo di azione*

Preotact contiene ormone paratiroideo umano ricombinante che è identico alla intera sequenza di 84 amminoacidi del polipeptide nativo.

Le azioni fisiologiche dell'ormone paratiroideo includono la stimolazione della formazione di osso per effetto diretto sulle cellule che formano l'osso (osteoblasti), l'aumento indiretto dell'assorbimento intestinale di calcio e l'aumento del riassorbimento tubulare del calcio e della escrezione di fosfato da parte del rene.

#### *Effetti farmacodinamici*

Gli effetti dell'ormone paratiroideo sullo scheletro dipendono dalle modalità di esposizione sistemica. Aumenti transitori dei livelli di ormone paratiroideo dopo iniezione sottocutanea di Preotact stimolano la formazione di nuovo osso sulla superficie ossea trabecolare e corticale (periosteale e/o endosteale) per stimolazione preferenziale della attività osteoblastica rispetto alla attività osteoclastica.

#### *Effetti sulle concentrazioni sieriche di calcio*

L'ormone paratiroideo è il principale regolatore della omeostasi del calcio sierico. In risposta a dosi sottocutanee di Preotact (100 microgrammi), i livelli di calcio sierico aumentano gradualmente e raggiungono una concentrazione di picco (aumento medio in 129 pazienti, 0,15 mmol/l) approssimativamente da 6 a 8 ore dopo la somministrazione. In generale, i livelli di calcio sierico ritornano ai livelli basali 24 ore dopo la somministrazione.

Sulla base di due studi controllati verso placebo su 2.642 donne con osteoporosi post-menopausale, ipercalcemia fu riferita nel 25,3 % delle pazienti trattate con Preotact in confronto al 4,3 % delle pazienti trattate con placebo. L'ipercalcemia fu transitoria e fu riferita più frequentemente nei primi 3 mesi di trattamento. Durante il programma clinico essa fu affrontata con il monitoraggio dei valori di laboratorio e l'uso di un algoritmo di trattamento prestabilito (vedi sezioni 4.3 e 4.4).

#### *Efficacia clinica*

##### *Effetto sulla incidenza di fratture*

Lo studio registrativo era uno studio di fase III a 18 mesi doppio cieco, controllato verso placebo (TOP) sull'effetto di Preotact sulla incidenza di fratture in donne con osteoporosi post-menopausale.

In totale 2.532 pazienti (1.286 in Preotact e 1.246 in placebo), di età compresa fra i 45 e i 94 anni (8,1 % di età compresa fra i 45 e i 54 anni e 11,4 % di età  $\geq$  75 anni), furono randomizzate a ricevere 100 microgrammi/die o placebo con supplementazione quotidiana di calcio (700 mg) e vitamina D (400 IU).

Complessivamente, circa il 19 % dei soggetti nell'uno e nell'altro gruppo di trattamento avevano almeno una frattura vertebrale prevalente in condizioni basali. Il punteggio lombare medio T in condizioni basali era approssimativamente -3.0 nell'uno e nell'altro gruppo di trattamento.

Delle 2.532 pazienti randomizzate della popolazione Intention To Treat (ITT intenzione al trattamento), un totale di 59 pazienti andò incontro ad almeno una nuova frattura vertebrale, nel placebo: 42 (3,37 %) – in Preotact: 17 (1,32 %),  $p=0.001$ . Le pazienti del gruppo di trattamento con Preotact ebbero una riduzione pari al 61 % del rischio relativo di una nuova frattura vertebrale a 18 mesi in confronto con le pazienti del gruppo placebo.

Per prevenire una o più nuove fratture vertebrali, 48 donne avrebbero dovuto essere trattate per una mediana di 18 mesi, prendendo in esame la popolazione totale. Per pazienti con fratture pre-esistenti il number needed to treat (NNT) è pari a 21 pazienti.

Non vi era differenza significativa fra i gruppi di trattamento nella incidenza di fratture non vertebrali clinicamente evidenti: 5,52 % per Preotact verso 5,86 % per placebo.

La riduzione più rilevante delle fratture fu osservata fra le pazienti ad alto rischio di fratture come quelle con pregresse fratture e quelle con un T-score al rachide lombare < -3.

Nello studio di fase III furono arruolate relativamente poche pazienti in post-menopausa da meno di 5 anni e di età compresa fra i 45 e i 54 anni (2-3 %). I risultati per questi soggetti non furono differenti dai risultati globali dello studio.

#### *Effetto sulla densità minerale ossea (BMD)*

Nello studio fondamentale, Preotact aumentò la BMD nella colonna lombare dopo 18 mesi di trattamento del 6,5 % in confronto con -0,3 % per placebo ( $p < 0.001$ ). Significativi aumenti della BMD a livello dell'anca (totale, al collo femorale, al trocantere) furono osservati al compimento dello studio: 1,0, 1,8 e 1,0 %, rispettivamente, per Preotact verso -1,1, -0,7 e -0,6 % per placebo ( $p < 0,001$ ).

La prosecuzione del trattamento sino a 24 mesi nell'ambito di una estensione in aperto di questo studio, diede luogo ad un continuo incremento della BMD. L'aumento rispetto alle condizioni basali della BMD nella colonna lombare e al collo femorale fu pari a 6,8 % e 2,2% rispettivamente nelle pazienti trattate con Preotact.

Gli effetti di Preotact sulla architettura ossea furono valutati usando la tomografia computerizzata quantitativa (QCT) e la QCT periferica. La BMD volumetrica trabecolare a livello della colonna lombare aumentò del 38% rispetto al basale a 18 mesi. Similmente, la BMD volumetrica trabecolare a livello dell'anca aumentò del 4,7%. Aumento similari si verificarono a livello del collo femorale, del trocantere e della regione intertrocanterica. Il trattamento con Preotact ridusse la BMD volumetrica dell'osso corticale (misurata al radio distale e a metà della porzione allungata della tibia), mentre la circonferenza periostale o gli indici della forza dell'osso corticale furono mantenuti.

Nello studio di combinazione terapeutica a 24 mesi con alendronato (PaTH), anche gli effetti di Preotact sulla architettura ossea furono valutati utilizzando la QCT. La BMD volumetrica trabecolare a livello della colonna lombare aumentò del 26, 13, and 11 % (Preotact, Preotact e alendronato e alendronato, rispettivamente) in confronto al basale a 12 mesi. Similmente, la BMD volumetrica trabecolare a livello dell'intera anca aumentò del 9, 6, e 2 %, rispettivamente, nei 3 gruppi.

#### *Trattamento della osteoporosi con terapia combinata e sequenziale*

Lo studio PaTH era uno studio multicentrico a 2 anni, randomizzato, controllato verso placebo, doppio cieco, sponsorizzato dal NIH, vertente su Preotact e alendronato come monoterapia e in combinazione per il trattamento della osteoporosi post-menopausale. I criteri di inclusione erano donne fra i 55 e gli 85 anni di età con T-score della BMD al di sotto di -2.5 o al di sotto di -2 in presenza di almeno un fattore di rischio addizionale per fratture. Tutte le donne ricevettero supplementi di calcio (400-500 mg) e vitamina D (400 IU).

In totale 238 donne post-menopausa furono assegnate casualmente ad uno dei seguenti gruppi di trattamento: Preotact (100 microgrammi di ormone paratiroideo), alendronato (10 mg), o la combinazione di entrambi, e seguite per 12 mesi. Nel secondo anno dello studio le donne appartenenti al gruppo originale Preotact furono casualmente assegnate a ricevere alendronato o un placebo indistinguibile, e le donne degli altri due gruppi ricevettero alendronato.

In condizioni basali 165 donne in totale (69 %) avevano un T-score al di sotto di -2.5, e 112 (47 %) riferivano almeno una frattura dopo la menopausa.

Un anno di terapia diede luogo ai seguenti risultati: l'aumento della BMD a livello della colonna lombare rispetto al basale era simile nel gruppo Preotact e nel gruppo con terapia combinata (6.3 e 6.1 %, rispettivamente), ma era alquanto inferiore nel gruppo alendronato (4,6 %). L'aumento della BMD a livello dell'intera anca fu pari a 0,3, 1,9, e 3,0 % per i 3 gruppi, rispettivamente.



Al termine del secondo anno (12 mesi dopo che Preotact era stato interrotto) vi fu un aumento medio del 12% nella BMD misurata con densitometria ossea con tecnica DXA a livello del rachide nelle pazienti che ricevevano alendronato per il secondo anno. Nelle pazienti che ricevevano placebo durante il secondo anno, l'aumento percentuale medio fu 4,1 % in confronto con il basale, ma la BMD era lievemente ridotta in confronto al termine dei 12 mesi del trattamento con Preotact. Relativamente alle variazioni medie della BMD a livello dell'anca, vi fu un aumento del 4,5 % rispetto al basale con un anno di alendronato in confronto con una riduzione del 0,1 % dopo un anno di placebo.

Preotact in combinazione con terapia ormonale sostitutiva (HRT) in 180 donne post-menopausa diede luogo ad un aumento significativo della BMD a livello della colonna lombare a 12 mesi in confronto con la sola HRT (7,1 % verso 1,1 %,  $p < 0.001$ ). La combinazione era efficace indipendentemente dalla età, dal livello basale di rinnovamento osseo, o dal BMD basale.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### *Assorbimento*

La somministrazione sottocutanea di 100 microgrammi di ormone paratiroideo nell'addome produce un rapido aumento nei livelli plasmatici dell'ormone paratiroideo e dà luogo ad un picco da 1 a 2 ore dopo la somministrazione. La emivita media è circa 1,5 ore. La biodisponibilità assoluta di 100 microgrammi di ormone paratiroideo dopo somministrazione sottocutanea nell'addome è 55%.

### *Distribuzione*

Il volume di distribuzione all'equilibrio dopo somministrazione endovenosa è approssimativamente 5,4 l. La variabilità fra soggetti nel volume di distribuzione dello ormone paratiroideo è circa 40%.

### *Biotrasformazione*

L'ormone paratiroideo è rimosso efficacemente dal sangue attraverso un processo mediato da un recettore a livello epatico ed è scisso a frammenti proteici di taglia inferiore.

I frammenti derivati dalla regione amino-terminale sono ulteriormente degradati entro la cellula mentre i frammenti derivati dalla regione carbossi-terminale sono rilasciati nel sangue e ed eliminati dal rene. Si ritiene che questi frammenti carbossi-terminali giochino un ruolo nella regolazione della attività dell'ormone paratiroideo. In normali condizioni fisiologiche, l'intera sequenza dell'ormone paratiroideo (1-84) costituisce solo 5-30 % delle forme circolanti della molecola, mentre 70-95% è presente come frammenti carbossi-terminali. Dopo una somministrazione sottocutanea di Preotact, i frammenti C-terminali rappresentano circa 60-90 % delle forme circolanti della molecola.

La clearance sistemica dell'ormone paratiroideo (45,3 litri/ora) dopo una somministrazione endovenosa è simile al normale flusso plasmatico epatico il che è coerente con l'ampio metabolismo epatico del principio attivo. La variabilità fra soggetti nella clearance sistemica è circa 15 %.

### *Eliminazione*

L'ormone paratiroideo è metabolizzato nel fegato e in misura inferiore nel rene. L'ormone paratiroideo non è escreto dal corpo in forma intatta. I frammenti circolanti carbossi-terminali sono filtrati dal rene, ma successivamente sono scissi a frammenti ancora più piccoli durante il riassorbimento tubulare.

### *Insufficienza epatica*

Vi fu un modesto aumento pari circa al 20% nella esposizione (AUC) all'ormone paratiroideo corretta per la media basale in uno studio condotto su 6 soggetti di sesso maschile e 6 di sesso femminile con moderata insufficienza epatica in confronto con un gruppo comparabile composto da 12 soggetti con normale funzione epatica.

Non sono stati condotti studi in pazienti con insufficienza epatica grave.

### *Insufficienza renale*

La esposizione totale e il Cmax dell'ormone paratiroideo erano lievemente aumentati (22 % e 56 % rispettivamente) in un gruppo di 8 pazienti di sesso maschile e 8 di sesso femminile con insufficienza

renale da lieve a moderata (clearance della creatinina compresa fra i 30 e gli 80 ml/minuto) rispetto a un gruppo comparabile di 16 soggetti con funzionalità renale normale.

La farmacocinetica dell'ormone paratiroideo non è stata studiata in pazienti con insufficienza renale severa (clearance della creatinina inferiore ai 30 ml/minuto).

#### *Anziani*

Non sono state riscontrate differenze nella farmacocinetica di Preotact in relazione all'età (intervallo 47 - 88 anni). Non è richiesto un aggiustamento posologico basato sull'età.

#### *Sesso*

Il prodotto medicinale è stato studiato solo in donne post-menopausa.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati pre-clinici non indicano alcun speciale rischio per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, mutagenicità, tossicità sulla fertilità e la riproduzione generale, e tollerabilità locale.

In primati che ricevevano dosi giornaliere sottocutanee per 6 mesi vi è stata una incidenza aumentata di mineralizzazione dei tubuli renali a livelli di esposizione al di sotto dei livelli di esposizione clinica.

Ratti trattati per periodi comparabili alla durata della vita con iniezioni quotidiane ebbero un eccesso dose dipendente di formazione ossea ed una aumentata incidenza di tumori ossei, fra cui osteosarcomi, con alta probabilità a causa di un meccanismo epigenetico. In considerazione delle differenze nella fisiologia dell'osso fra il ratto e l'uomo, la rilevanza clinica di questi risultati era probabilmente minore. Non sono stati riscontrati casi di osteosarcoma negli studi clinici.

Non vi sono studi di tossicità fetale, dello sviluppo embrionale, perinatale o postnatale. Non è noto se l'ormone paratiroideo ricombinante sia escreto nel latte degli animali che allattano.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Polvere*

Mannitolo

Acido citrico monoidrato

Cloruro di sodio

Acido cloridrico diluito (per aggiustare il pH)

Sodio idrossido 1 N (per aggiustare il pH)

#### *Solvente*

Metacresolo

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

Polvere: 30 mesi

Soluzione ricostituita: la stabilità chimica e fisica dopo ricostituzione sono state dimostrate per 28 giorni a 2-8°C. Durante il periodo di 28 giorni la soluzione ricostituita può essere conservata fino a 7 giorni sotto i 25°C.

#### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25° C. Non congelare.  
Tenere la cartuccia nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce.

Soluzione ricostituita: Conservare in frigorifero 2°C – 8° C. Non congelare. Quando la soluzione è stata ricostituita nella cartuccia essa può essere conservata fuori dal frigorifero al di sotto dei 25°C sino ad un massimo di 7 giorni durante il periodo di utilizzazione di 28 giorni (vedi sezione 6.3).

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Il sistema di chiusura del contenitore consta di una cartuccia a due camere, di un tappo centrale, di una capsula di chiusura ghierata (contenente una guarnizione in gomma) che chiude la prima camera contenente la polvere liofilizzata e di un tappo terminale che chiude la seconda camera contenente il solvente per la ricostituzione.

Cartuccia: Il vetro della cartuccia a due camere è di tipo I.

Tappo (centrale e terminale): il tappo è in gomma bromobutilica grigia.

Capsula di chiusura ghierata (contenente una guarnizione in gomma). La capsula di chiusura ghierata è di alluminio, e la guarnizione in gomma è di gomma bromobutilica.

Ogni cartuccia a due camere contiene 1,61 mg di ormone paratiroideo e 1,13 ml di solvente (14 dosi).

Preotact è disponibile in confezioni da 2 e 6 cartucce. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

La penna Preotact pen e gli aghi non sono inclusi.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Preotact è iniettato attraverso una penna riutilizzabile; la penna Preotact pen. Il contenuto della cartuccia a due camere è miscelato nella penna Preotact pen. Dopo la miscelazione il liquido deve essere limpido ed incolore.

**NON AGITARE;** l'agitazione può causare denaturazione dell'ingrediente attivo.

Se la soluzione ricostituita è torbida, colorata o contiene particolato, la cartuccia deve essere rimossa dalla penna Preotact pen ed una nuova cartuccia va inserita.

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Nycomed Danmark ApS  
Langebjerg 1  
DK-4000 Roskilde  
Denmark

- 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI)  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
  
- 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
  
- 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE  
RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
  
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE  
IN COMMERCIO**

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO  
DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

SynCo Bio Partners BV  
Paasheuvelweg 30, 1105 BJ Amsterdam ZO  
Paesi Bassi

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Nycomed Danmark ApS  
Langebjerg 1, 4000 Roskilde  
Danimarca

**B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE  
AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED  
EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

- **ALTRE CONDIZIONI**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad eseguire lo studio e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritte nel Piano di Farmacovigilanza.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**



## **INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

**Confezione esterna (2 e 6 cartucce a due camere)**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Preotact 100 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile  
Ormone paratiroideo

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni cartuccia a due camere contiene 1,61 mg di ormone paratiroideo.  
Quando la polvere e il solvente sono stati miscelati, ogni dose da 71,4 microlitri contiene 100 microgrammi di ormone paratiroideo. Ogni cartuccia contiene 14 dosi.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Cloruro di sodio 0,4%, mannitolo, acido citrico monoidrato, acido cloridrico, metacresolo, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.  
Ogni cartuccia a due camere contiene 1,61 mg di ormone paratiroideo in polvere e 1,13 ml di solvente.

2 cartucce a due camere per confezione

6 cartucce a due camere per confezione

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo  
Non agitare la soluzione ricostituita  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

### **6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad MM/AAAA  
Soluzione ricostituita: 28 giorni

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Polvere e solvente: non conservare a temperatura superiore ai 25° C. Non congelare. Conservare la cartuccia nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce.

Soluzione ricostituita: conservare in frigorifero 2° C – 8° C. Non agitare. Non congelare. Quando la soluzione è stata ricostituita nella cartuccia, essa può essere conservata al di sotto dei 25°C fino ad un massimo di 7 giorni durante il tempo di utilizzazione di 28 giorni.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Nycomed Danmark Aps, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE(DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/0/00/000/000 2 cartucce a due camere per confezione

EU/0/00/000/000 6 cartucce a due camere per confezione

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Preotact

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**Cartuccia a due camere**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Preotact 100 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile  
Ormone paratiroideo  
Uso sottocutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP MM/YYYY

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1,61 mg di ormone paratiroideo e 1,13 ml di solvente (14 dosi)

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### Preotact 100 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile Ormone paratiroideo

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Preotact e a che cosa serve
2. Prima di usare Preotact
3. Come usare Preotact
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Preotact
6. Altre informazioni

### **1. CHE COS'È PREOTACT E A CHE COSA SERVE**

Preotact è usato per trattare la osteoporosi in donne dopo la menopausa con alto rischio di fratture. La osteoporosi è una malattia che rende le ossa sottili e fragili. E' particolarmente comune nelle donne dopo la menopausa. La malattia progredisce gradualmente tanto che inizialmente può non dare luogo ad alcun sintomo. Ma chi è affetto da osteoporosi ha una maggiore probabilità di rotture di ossa, soprattutto a livello della colonna vertebrale, delle anche e dei polsi. Inoltre la malattia può causare dolore lombare, accorciamento della statura, e deformità della schiena.

Preotact riduce il rischio di rotture delle ossa della colonna vertebrale perché aumenta la qualità e la forza delle ossa.

### **2. PRIMA DI USARE PREOTACT**

#### **Non usi Preotact:**

- se è allergica (ipersensibile) all'ormone paratiroideo o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Preotact;
- se le è stata praticata una terapia radiante allo scheletro;
- se presenta alti livelli di calcio o altre alterazioni del metabolismo fosfo-calcico;
- se ha altre malattie delle ossa (fra cui l'iperparatiroidismo o la malattia di Paget);
- se presenta alti livelli di fosfatasi alcalina;
- se soffre di problemi renali gravi;
- se soffre di malattie epatiche gravi.

Misurazione dei livelli di calcio nel sangue e/o nelle urine

Il medico controllerà ad intervalli regolari la sua risposta al trattamento. Sarà sua cura far eseguire esami del sangue e/o delle urine 1, 3 e 6 mesi dopo che lei avrà iniziato il trattamento con Preotact.

#### **Faccia particolare attenzione con Preotact:**

Preotact deve essere usato con cautela da chi soffre o ha sofferto in passato di calcoli renali.

#### **Popolazioni specifiche:**

*Bambini e adolescenti*

Preotact non deve essere usato in bambini o adolescenti.

#### *Anziani*

Nessuna precauzione speciale.

#### **Uso di Preotact con altri medicinali:**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Preotact dovrebbe essere usato con cautela da chi riceve una terapia cardiologica.

#### **Uso di Preotact con cibo e bevande**

Cibo e bevande non hanno alcuna influenza sugli effetti di Preotact.

#### **Gravidanza e allattamento**

Preotact non va usato in caso di gravidanza o allattamento al seno.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non è stato studiato se Preotact influisca sulla capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari. Se avverte capogiri, eviti di guidare veicoli o di utilizzare macchinari finché non si senta meglio.

#### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Preotact**

Questo medicinale contiene meno di 1 millimole di sodio (23 mg) per dose, il che significa che è praticamente privo di sodio.

### **3. COME USARE PREOTACT**

Usi sempre Preotact seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

#### **Dosaggio**

La dose abituale è 100 microgrammi somministrati una volta al giorno.

Il medico potrebbe consigliarle di assumere un supplemento di calcio e vitamina D. Il medico le dirà la quantità da prenderne ogni giorno.

#### **Metodo di somministrazione**

Preotact deve essere usato con la penna Preotact pen.

Quando la cartuccia è posta nella penna Preotact pen, il solvente e la polvere si mescolano. A questo punto la soluzione è pronta per essere iniettata nell'addome (sotto la pelle). Mettere la penna Preotact pen nel frigorifero quando non viene usata.

#### **Informazioni importanti per usare Preotact**

- Iniettare Preotact poco dopo aver tolto dal frigorifero la penna Preotact pen
- Rimettere la penna Preotact pen nel frigorifero immediatamente dopo averla usata. Non rimuovere dalla penna una cartuccia ancora in uso
- **NON AGITARE** la penna Preotact pen (né prima né dopo la iniezione) poiché si potrebbe distruggere l'effetto del principio attivo
- Usare un nuovo ago da iniezione per ogni iniezione, ed eliminarlo dopo l'uso
- Non conservare mai la penna Preotact pen con l'ago inserito
- Non condividere mai la penna Preotact pen con altri.

Per le istruzioni sull'uso della penna Preotact pen, leggere il manuale dell'utilizzatore della penna Preotact pen.

### **Durata del trattamento**

Continui ad usare Preotact sino a quando il medico glielo prescrive – normalmente non oltre 24 mesi.

### **Se prende più Preotact di quanto deve:**

Se, per caso, si iniettasse più di una dose di Preotact nello stesso giorno, contatti il medico o il farmacista.

### **Se dimentica di usare Preotact:**

Se si dimentica di prendere Preotact (o non può prendere Preotact all'ora usuale), lo prenda il più presto possibile nello stesso giorno. Non effettui mai più di una iniezione nello stesso giorno. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza di una dose.

### **Se interrompe il trattamento con Preotact:**

Se smette di assumere Preotact prima di finire il trattamento, informi il medico.  
Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Preotact, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Preotact può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati più comuni (in più del 10 % dei pazienti) sono: aumentato livello di calcio nel sangue, aumentato livello di calcio nelle urine e nausea.

Effetti indesiderati comuni (dall'1 al 10 % dei pazienti) sono: lombalgia, costipazione, riduzione della forza muscolare, diarrea, capogiri, eritema al sito di iniezione, battiti cardiaci veloci o irregolari, cefalea, crampi muscolari, dolori alle estremità, disturbi gastrici, stanchezza e vomito.

Effetti indesiderati non comuni (dallo 0,1 % all'1 % dei pazienti) sono: dolore addominale, influenza, aumentato livello di acido urico nel sangue, irritazione della pelle al punto di iniezione, perdita di appetito, disturbi dell'olfatto e del gusto.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

## **5. COME CONSERVARE PREOTACT**

Tenere Preotact fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Preotact dopo la data di scadenza che è riportata sulla cartuccia dopo EXP e sulla confezione dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

### Cartucce non usate

- Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non congelare.
- Tenere le cartucce nell'involucro esterno per proteggerle dalla luce.

### Cartucce in uso

- Una cartuccia in uso (nella penna Preotact pen) deve essere conservata in frigorifero (2-8°C). Non congelare
- Una cartuccia in uso si conserverà in frigorifero per 28 giorni

- Se per qualunque ragione non può conservare la sua penna Preotact pen (con una cartuccia inserita) in frigorifero per qualche giorno, essa può essere conservata fuori del frigorifero a temperatura inferiore ai 25°C - MA SOLO PER UN TOTALE DI 7 GIORNI durante il periodo di uso di 28 giorni
- Se la soluzione di Preotact nella cartuccia ha più di 28 giorni, o se non è stata conservata correttamente, la elimini, anche se non è completamente vuota
- Se la soluzione di Preotact diviene torbida o colorata elimini la cartuccia.

Prodotti non usati o materiale di scarto devono essere smaltiti in accordo con le normative locali.

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

### Cosa contiene Preotact

Preotact è fornito in una cartuccia a due camere. La prima camera contiene la polvere con il principio attivo e la seconda camera contiene il solvente

- Il principio attivo è ormone paratiroideo. Ogni cartuccia contiene 1,61 mg di ormone paratiroideo come polvere. Quando la polvere e il solvente sono stati mescolati, la soluzione per iniezioni contiene ormone paratiroideo alla concentrazione di 1,4 mg/ml.
- Altri ingredienti: la polvere contiene cloruro di sodio 0,4%, mannitolo, acido citrico monoidrato, acido idrocloridrico, e idrossido di sodio. Il solvente contiene metacresolo e acqua per iniezioni.

### Descrizione dell'aspetto di Preotact e contenuto della confezione

Preotact è costituito da polvere e solvente per soluzione iniettabile.

E' disponibile in una cartuccia a due camere che contiene 1,61 mg di ormone paratiroideo come polvere e 1,13 ml di solvente.

Preotact è disponibile in confezioni da 2 e da 6 cartucce. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore(i)

Nycomed Danmark ApS  
Langebjerg 1  
DK-4000 Roskilde  
Tlf: +45 46 77 11 11  
info@nycomed.com

Per ulteriori informazioni su Preotact, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**  
Nycomed Belgium  
Chaussée de Gand 615  
Gentsesteenweg  
B-1080 Bruxelles / Brussel / Brüssel  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11  
nycomed-belgium@nycomed.com

**Luxembourg/Luxemburg**  
Nycomed Belgium  
Chaussée de Gand 615, Gentssesteenweg  
B-1080 Bruxelles / Brüssel  
Belgique / Belgien  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11  
nycomed-belgium@nycomed.com



**Česká republika**

Nycomed  
Langebjerg 1  
DK-4000 Roskilde  
Dánsko  
Tel: +45 46 77 11 11  
info@nycomed.com

**Danmark**

Nycomed Danmark ApS  
Langebjerg 1  
DK-4000 Roskilde  
Tlf: +45 46 77 11 11  
info@nycomed.com

**Deutschland**

Nycomed Pharma GmbH  
Edisonstrasse 16  
D-85716 Unterschleissheim  
Tel: +49 8937 00370

**Eesti**

Nycomed SEFA AS  
Pirita tee 20T  
EE-10127 Tallinn  
Tel: +372 6112 569  
info@nycomed.ee

**Ελλάδα**

Nycomed Hellas SA  
196 Kifissias Avenue  
Halandri 152 31, Athens  
Τηλ: +30 210 6729570  
info@nycomed.gr

**España**

Nycomed Spain  
Avda. De Europa, 26, Atica 7, Edificio 5  
E-28224 – Pozuelo de Alarcón - Madrid  
Tlf: +34 917 140 140

**France**

Nycomed France SAS  
28 rue Pages  
FR-92150 Suresnes  
Tel: +33 1 42 04 85 50

**Ireland**

Nycomed UK Ltd.  
The Magdalen Centre  
Oxford Science Park  
Oxford OX4 4GA-UK  
United Kingdom  
Tel: +44 1865 784500

**Magyarország**

Nycomed  
Langebjerg 1  
DK-4000 Roskilde  
Dània  
Tel: +45 46 77 11 11  
info@nycomed.com

**Malta**

Nycomed  
Langebjerg 1  
DK-4000 Roskilde  
Denmark  
Tel: +45 46 77 11 11  
info@nycomed.com

**Nederland**

Nycomed Nederland B.V.  
Nikkelstraat 5  
NL-4823 AE Breda  
Tel: +31 76 548 16 00

**Norge**

Nycomed Pharma AS  
Drammensveien 852  
NO-1372 Asker  
Tlf: +47 6676 3030  
infonorge@nycomed.no

**Österreich**

Nycomed Austria GmbH  
Lemböckgasse 49  
A-1230 Wien  
Tel: + 43 1601 340  
nycomed-austria@nycomed.com

**Polska**

Nycomed Polska Sp.z.o.o.  
Dworkowa 3  
PL-00-784 Warsaw  
Tel: +48 2231 31880

**Portugal**

Nycomed Danmark ApS  
Langebjerg 1  
DK-4000 Roskilde  
Dinamarca  
Tlf: +45 46 77 11 11  
info@nycomed.com

**Slovenija**

Nycomed  
Langebjerg 1  
DK-4000 Roskilde  
Danska  
Tel: +45 46 77 11 11  
info@nycomed.com

**Ísland**

Nycomed  
Langebjerg 1  
DK-4000 Roskilde  
Danmörk  
Tel: +45 46 77 11 11  
info@nycomed.com

**Italia**

Nycomed Italy S.r.l.  
Via Carducci, 125 – Edificio A  
I-20099 Sesto San Giovanni (MI)  
Tel : +39 02 249893.01

**Κύπρος**

Nycomed  
Langebjerg 1  
DK-4000 Roskilde  
Δαβία  
Tel: +45 46 77 11 11

**Latvija**

Nycomed East Europe  
Vairoga 4  
LV-1039 Riga  
Tel: +371 784 0082  
nycomed@nycomed.lv

**Lietuva**

Austrijos bendroves "Nycomed Osteuropa  
Marketing Service GmbH" atstovybe  
Seimyniskiu 3  
LT-09312 Vilnius  
Tel: +370 521 09 070  
Infor@nycomed.lt

**Slovenská republika**

Nycomed  
Langebjerg 1  
DK-4000 Roskilde  
Dánsko  
Tel: +45 46 77 11 11  
info@nycomed.com

**Suomi/Finland**

Oy Leiras Finland Ab  
PL/PB 1406  
FIN-00101 Helsinki  
Puh/Tel: +358 20 746 5000  
info@leirasfinland.fi

**Sverige**

Nycomed AB  
Box 27264  
SE-102 53 Stockholm  
Tel: +46 8 731 28 00  
infosweden@nycomed.com

**United Kingdom**

Nycomed UK Ltd.  
The Magdalen Centre  
Oxford Science Park  
Oxford OX4 4GA  
Tel: +44 1865 784500

**Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.eu.int/>