

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Preotact 100 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Preotact bevat parathyroïd hormoon geproduceerd door het gebruik maken van een stam van *Escherichia coli* die gemodificeerd werd door recombinant DNA technologie.

Het geneesmiddel wordt geleverd in een twee-kamer patroon.

De eerste kamer bevat 1.61 mg parathyroïd hormoon.

Elke dosis van 71.4 microliter bevat 100 microgram parathyroïd hormoon. Elke patroon bevat 14 doses.

De tweede kamer bevat een steriel oplosmiddel voor reconstitutie.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Wit tot gebroken wit poeder en helder, kleurloos oplosmiddel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met hoog risico op fracturen (zie rubriek 5.1).

Er is een significante afname aangetoond in de incidentie van wervelfracturen, maar niet van heupfracturen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen dosis is 100 microgram parathyroïd hormoon eenmaal daags toe te dienen als een subcutane injectie in de buik.

De patiënten moeten worden aangeleerd de juiste injectietechnieken toe te passen (zie rubriek 6.6). Bij de Preotact pen is een gebruikershandleiding beschikbaar om de patiënten te instrueren hoe de pen juist te gebruiken. De pen is niet aanwezig in de verpakking met de patronen.

De patiënten moeten calcium en vitamine-D supplementen gebruiken als de inname met de voeding ontoereikend is.

Data ondersteunen ononderbroken behandeling met Preotact tot een periode van 24 maanden (zie rubriek 4.4).

Na afloop van de behandeling met Preotact kunnen patiënten behandeld worden met een bisfosfonaat om de botmineraaldichtheid verder te laten toenemen (zie rubriek 5.1).

Specifieke populaties

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk voor patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinine klaring 30 tot 80 ml/min). Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Preotact mag daarom niet gebruikt worden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk voor patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie (totale score van 7 tot 9 op de Child-Pugh schaal). Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Preotact mag daarom niet gebruikt worden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Kinderen en adolescenten

De veiligheid en effectiviteit van Preotact bij patiënten jonger dan 18 jaar is niet onderzocht. Preotact mag niet gebruikt worden bij pediatrische patiënten of jonge volwassenen.

Oudere patiënten

Dosisaanpassing aan de leeftijd is niet vereist (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Preotact is gecontraïndiceerd voor patiënten

- met een overgevoeligheid voor het parathyroïd hormoon of voor een van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1)
- die voorafgaand radiotherapie voor het skelet hebben gekregen
- met reeds bestaande hypercalciëmie en andere storingen in het fosfocalcium metabolisme
- met metabole botziekten anders dan primaire osteoporose (inbegrepen hyperparathyreoïdie en ziekte van Paget van het bot)
- met onverklaarde verhoging van bot-specifieke alkalische fosfatase
- met ernstige nierinsufficiëntie
- met ernstige leverinsufficiëntie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten die ingesteld worden op een Preotact behandeling dienen op maand 1, 3 en 6 onderzocht te worden op verhoogde calcium-waarden van serum en/of urine. Onderzoek na 6 maanden wordt niet aanbevolen bij patiënten waarbij het totaal serum calcium op 6 maanden binnen de referentiewaarden is.

Verhoging van het serum calcium werd waargenomen tijdens Preotact behandeling. Serum calcium concentraties bereiken een maximumwaarde tussen 6 en 8 uur na de dosistoediening en dalen in het algemeen tot de uitgangswaarde 20 tot 24 uur na elke dosis van parathyroïd hormoon. Daarom moet afname van bloedmonsters voor onderzoek van de calciumspiegels ten minste 20 uur na de meest recente injectie worden gedaan.

Behandeling van verhoogd serum calcium

Patiënten met aanhoudend verhoogd serum calcium (hoger dan de boven-normaal-waarde) moeten onderzocht worden voor onderliggende ziekten (bijv. hyperparathyreoïdie). Als geen onderliggende oorzaak is gevonden, dienen de volgende behandelingsprocedures gevolgd te worden:

- Staak calcium en vitamine-D suppletie
- Verander de doseringsfrequentie van Preotact naar 100 microgram om de andere dag
- Indien verhoogde waarden aanhouden dient de Preotactbehandeling gestopt te worden en de patiënt gecontroleerd te worden tot de afwijkende waarden weer teruggekeerd zijn tot normaal

Patiënten met reeds bestaande hypercalciëmie en/of hypercalciurie

Preotact is onderzocht bij patiënten met reeds bestaande hypercalciëmie en/of hypercalciurie. Bij deze patiënten gaf de Preotact behandeling een grotere kans op exacerbatie van hun onderliggende hypercalciëmie en/of hypercalciurie.

Preotact is niet onderzocht bij patiënten met actieve urolithiasis. Preotact moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met actieve of anamnestiche urolithiasis.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die hartglycosiden gebruiken (zie rubriek 4.5).

Onderzoeken bij ratten duiden op een verhoogde incidentie van osteosarcoom bij langdurige toediening van Preotact (zie rubriek 5.3). Het optreden van osteosarcoom trad alleen op bij doseringen die een systemische blootstelling gaven van 27 keer of meer dan die waargenomen werd in mensen bij een 100 microgram dosering. Totdat nadere klinische gegevens beschikbaar komen mag de aanbevolen behandelduur van 24 maanden niet overschreden worden.

Preotact bevat metacresol, dat allergische reacties kan veroorzaken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Parathyroïd hormoon is een natuurlijk peptide dat niet gemetaboliseerd wordt door, en geen remmende werking heeft op microsomale medicijnomzetzende leverenzymen (bijv. cytochroom P450 isoenzymen). Verder is parathyroïd hormoon niet eiwit gebonden en heeft een laag distributievolume. Dientengevolge wordt geen interactie met andere medicijnen verwacht en zijn geen specifieke medicijn – medicijn interactiestudies uitgevoerd. In het klinisch programma werd geen potentieel voor medicijn interacties vastgesteld.

Een gecombineerd gebruik van parathyroïd hormoon met alendronaat heeft geen voordeel getoond boven behandeling met een van beide producten alleen, indien als eindpunt de botmineraaldichtheid werd geëvalueerd (zie rubriek 5.1).

Uitgaande van de kennis van het werkingsmechanisme kan gecombineerd gebruik van Preotact en hartglycosiden patiënten vatbaar maken voor digitalisvergiftiging indien hypercalciëmie ontstaat.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen data beschikbaar van het gebruik van parathyroïd hormoon tijdens zwangerschap of bij vrouwen die borstvoeding geven. Dierenstudies over reproductieve toxiciteit zijn onvolledig (zie rubriek 5.3).

Parathyroïd hormoon dient niet te worden gebruikt tijdens zwangerschap of door vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen onderzoeken verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Omdat enkele voorvallen van duizeligheid beschreven zijn bij patiënten die behandeld zijn met Preotact moeten patiënten afzien van autorijden of het bedienen van machines tot de symptomen verdwenen zijn.

4.8 Bijwerkingen

De hiernavolgende gegevens over bijwerkingen (ADR) zijn gebaseerd op twee placebo-gecontroleerde studies met 2642 postmenopauzale vrouwen met osteoporose waarvan 1341

parathyroïd hormoon toegediend kregen. Ongeveer 71.4 % van de parathyroïd hormoon-patiënten meldde ten minste één bijwerking.

Hypercalciëmie en/of hypercalciurie weerspiegelen het gekende farmacodynamische werkingsmechanisme van parathyroïd hormoon in het gastro-intestinaal kanaal, de nier en het bot. Hypercalciëmie werd gerapporteerd bij 25.3 % van de patiënten en hypercalciurie bij 39.3 % van de patiënten behandeld met Preotact. Hypercalciëmie was van voorbijgaande aard en werd het vaakst gerapporteerd tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling. Tijdens het klinisch programma werd dit beheerd door controle van de laboratorium waarden en het gebruik van een vooraf-gespecificeerd algoritme (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

De enige andere bijwerking die vaak gerapporteerd werd, was misselijkheid.

Onderstaande tabel toont een overzicht van alle ADRs waarvan de incidentie minstens 0.5 % hoger is in de parathyroïd hormoon-groep in vergelijking met de placebogroep. De volgende categorieën zijn gebruikt voor de classificatie van de frequentie van het optreden van de bijwerkingen: zeer vaak (> 1/10); vaak (> 1/100 en < 1/10); soms (>1/1000 en <1/100); zelden (> 1/10.000 en <1/1000); en zeer zelden (<1/10.000), inclusief losstaande rapporten.

Systeem / orgaanklasse	PTH N=1341 (%)
Infecties en parasitaire aandoeningen	
<i>Soms</i>	
Influenza	0.5
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
<i>Zeer vaak</i>	
Hypercalciëmie	25.3
<i>Vaak</i>	
Verhoging van calcium in bloed	3.1
<i>Soms</i>	
Verhoging alkalischephosphatase in bloed	0.8
Anorexie	0.6
Verhoging urinezuur in bloed	0.6
Zenuwstelselaandoeningen	
<i>Vaak</i>	
Hoofdpijn	9.3
Duizeligheid	3.9
<i>Soms</i>	
Dysgeusie	0.8
Parosmie	0.7
Hartaandoeningen	
<i>Vaak</i>	
Palpaties	1.0
Maagdarmstelselaandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	
Misselijkheid	13.5
<i>Vaak</i>	
Braken	2.5

Constipatie	1.8
Dyspepsie	1.3
Diarree	1.0
<i>Soms</i>	
Buikpijn	0.8

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

<i>Vaak</i>	
Spierkrampen	1.1
Pijn in de ledematen	1.1
Rugpijn	1.0

Nier- en urinewegaandoeningen

<i>Zeer vaak</i>	
Hypercalciurie	393
<i>Vaak</i>	
Verhoging in urine van calcium/creatinine ratio	2.9
Verhoging van calcium in de urine	2.2

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

<i>Vaak</i>	
Erytheem op de injectieplaats	2.6
Vermoeidheid	1.8
Krachteloosheid	1.2
<i>Soms</i>	
Irritatie op de injectieplaats	0.9

Preotact verhoogt de urinezuurconcentratie in het serum. Bij de totale groep patiënten die 100 microgram parathyroïdhormoon kregen werd bij 8 patiënten (0.6 %) een verhoogde urinezuurconcentratie gerapporteerd en bij 5 patiënten (0.4 %) hyperurikemie. Hoewel jicht, gewrichtspijn en nefrolithiasis gerapporteerd werden als ADRs is de verwantschap van verhoging van urinezuur door Preotact toediening nog niet geheel vastgesteld.

Antistoffen voor parathyroïd hormoon

In een groot klinisch Fase-III onderzoek werden bij 3 % van de vrouwen die met parathyroïd hormoon werden behandeld antistoffen gevonden en bij 0.2 % van de vrouwen die met placebo werden behandeld. Bij de vrouwen met een positieve titer waren geen aanwijzingen voor overgevoeligheidsreacties, allergische reacties, effecten op derespons van de botmineraaldichtheid of effecten op het serum calcium.

4.9 Overdosering

Verschujselen en symptomen

In de klinische onderzoeken met Preotact werd accidenteel overdosering gerapporteerd bij 17 patiënten.

Preotact is toegediend in enkelvoudige doseringen tot 5 microgram/kg en in herhaalde doseringen tot 3 microgram/kg/dag voor 3 dagen en tot 2.5 microgram/kg/dag voor 7 dagen. De eventueel te verwachten effecten van overdosering omvatten vertraagde hypercalciëmie, misselijkheid, braken, duizeligheid en hoofdpijn.

Behandeling van overdosering

Er is geen specifiek antidotum voor Preotact. Behandeling van een vermoede overdosering moet onder meer bestaan uit het tijdelijk staken van Preotact, controleren van het serum calcium en toepassen van adequate ondersteunende maatregelen, zoals hydratatie. Als gevolg van de relatief korte tijdsduur van de farmacologische activiteit van Preotact zijn verdere maatregelen niet noodzakelijk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: parathyroïd hormoon, ATC code: H05 AA03

Werkingsmechanisme

Preotact bevat recombinant humaan parathyroïd hormoon dat identiek is aan de volle lengte van het natuurlijke 84-aminozuur polypeptide.

De fysiologische werking van parathyroïd hormoon omvat de stimulering van de botvorming via directe effecten op de botvormende cellen (osteoblasten) met indirecte verhoging van de resorptie van calcium in de darmen en verhoging van de tubulaire reabsorptie van calcium en de fosfaatsuitscheiding door de nieren.

Farmacodynamische effecten

De effecten van PTH op het skelet zijn afhankelijk van het patroon van systemische blootstelling. Tijdelijke verhogingen in parathyroïd hormoon spiegels na subcutane injectie met Preotact stimuleert de vorming van nieuw bot op de trabeculaire en corticale (periostaal en/of endossaal) botoppervlakken doordat bij voorkeur de osteoblastenactiviteit wordt gestimuleerd boven de osteoclastenactiviteit.

Invloeden op serum calcium concentraties

Parathyroïd hormoon is de primaire regulator van de serum calcium hemostase. Als reactie op subcutane doseringen met Preotact (100 microgram parathyroïd hormoon) nemen serum totaal calcium spiegels geleidelijk toe en bereiken een maximale concentratie ongeveer 6 tot 8 uur na toediening (gemiddelde toename bij 129 patiënten, 0.15 mmol/l). In het algemeen keren serum calcium spiegels 24 uur na toediening terug naar normaal.

Uitgaande van twee placebo-gecontroleerde studies met 2642 postmenopauzale vrouwen werd bij 25.3 % van de met Preotact behandelde patiënten hypercalciëmie gerapporteerd, in vergelijking met 4.3 % van de placebo patiënten. De hypercalciëmie was van voorbijgaande aard en werd het vaakst gerapporteerd tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling. Tijdens het klinisch programma werd dit behandeld door controle van de laboratorium waarden en het gebruik van een vooraf-gespecificeerd algoritme (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Klinische effectiviteit

Invloed op fractuurincidentie

De kernstudie was een 18 maanden dubbel-blind, placebo-gecontroleerde, Fase-III studie (TOP) op de invloed van Preotact op de fractuurincidentie bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose.

In totaal 2532 patiënten (1286 Preotact en 1246 placebo), leeftijd 45-94 jaar (8.1 % 45-54 jaar en 11.4 % \geq 75 jaar), werden gerandomiseerd naar een behandeling met 100 microgram/dag of placebo met aanvullend dagelijks calcium (700mg) en vitamine-D (400 IU).

In het geheel genomen had in elke behandelgroep ongeveer 19 % van de patiënten minimaal 1 bestaande wervelfractuur in de uitgangssituatie. De gemiddelde baseline voor de Lumbale T score was ongeveer -3.0 in elke behandelgroep.

Van de 2532 gerandomiseerde intention to treat (ITT) patiënten kregen in totaal 59 patiënten minimaal een nieuwe wervelfractuur, placebo: 42 (3.37 %) – Preotact: 17 (1.32 %), $p=0.001$. Patiënten in de

Preotact behandelgroep hadden na 18 maanden een relatieve risico afname van 61 % voor een nieuwe wervelfractuur ten opzichte van de placebo groep.

Om één of meer nieuwe wervelfracturen te voorkomen moesten 48 vrouwen behandeld worden gedurende een mediane periode van 18 maanden voor de totale populatie. Voor patiënten met voorgaande fracturen is het aantal te behandelen patiënten (NNT) 21 patiënten.

Er was geen significant verschil tussen de behandelgroepen in de incidentie van non-vertebrale klinische fracturen: 5.52 % voor Preotact tegenover 5.86 % voor placebo.

De meest relevante fractuurvermindering werd waargenomen bij patiënten met hoog risico op fracturen zoals patiënten met voorafgaande fracturen en patiënten met een lumbale T-score van < -3.

In de fase-III studie werden relatief weinig patiënten minder dan 5 jaar postmenopauzaal en een leeftijd van 45-54 jaar ingesloten (2-3 %). De resultaten voor deze patiënten verschilden niet met de resultaten van de gehele studie.

Invloed op de botmineraaldichtheid (BMD)

In de kernstudie verhoogde Preotact de BMD in de lumbale wervelkolom na 18 maanden behandeling met 6.5 %, vergeleken met -0.3 % voor placebo ($p < 0.001$). Aan het eind van de studie werd een significante toename in heup BMD (totaal, femorale nek, trochanter) waargenomen; respectievelijk 1.0, 1.8 en 1.0 % voor Preotact versus -1.1, -0.7 en -0.6 % voor placebo ($p < 0.001$).

Voortgaande behandeling tot 24 maanden in een open-label uitbreiding van deze studie resulteerde in een voortgaande toename in BMD. De toename ten opzichte van de uitgangssituatie in de lumbale wervelkolom en femorale nek BMD was respectievelijk 6.8 % en 2.2 % bij patiënten behandeld met Preotact.

De invloed van Preotact op de botconstructie is gebruik makend van quantitative computed tomography (QCT) en perifere QCT beoordeeld. Volumetrisch nam na 18 maanden de trabeculaire BMD van de lumbale wervelkolom toe met 38 % ten opzichte van de uitgangssituatie. Gelijkaardig nam de volumetrische trabeculaire BMD van de totale heup toe met 4.7 %. Gelijkaardige toenames kwamen voor bij de femorale nek, trochanter en intertrochanter. Behandeling met Preotact verminderde de volumetrische corticale bot BMD (gemeten bij de distale radius en midden schacht tibia), terwijl de periostale cirkelomtrek of indexen voor corticale bot sterkte gehandhaafd bleven.

In de 24-maanden alendronaat combinatietherapie studie (PaTH), werden de invloeden van Preotact op de botconstructie ook beoordeeld met QCT. De volumetrische trabeculaire BMD van de lumbale wervelkolom nam na 12 maanden toe met 26, 13 en 11 % (voor respectievelijk Preotact, Preotact met alendronaat en alendronaat) ten opzichte van de uitgangssituatie. Gelijkaardig nam de volumetrische trabeculaire BMD van de totale heup toe met 9, 6 en 2 % in de respectievelijke 3 groepen.

Behandeling van osteoporose met combinatie- en opeenvolgende therapie

De PaTH studie was een NIH gesponsorde, gerandomiseerde, placebo gecontroleerd, 2 jaar, multicenter, dubbel blinde studie met Preotact en alendronaat als monotherapie en in combinatie voor de behandeling van postmenopauzale osteoporose. Inclusie criteria waren vrouwen met een leeftijd tussen 55 en 58 jaar met BMD T-scores lager dan -2.5 of lager dan -2 met minimaal een aanvullende risicofactor voor fracturen. Alle vrouwen kregen aanvullend calcium (400-500 mg) en vitamine-D (400 IU).

In totaal werden 238 postmenopauzale vrouwen gerandomiseerd naar een van de volgende behandelingsgroepen; Preotact (100 microgram parathyroïd hormoon), alendronaat (10 mg), of de combinatie van beide en gevolgd gedurende 12 maanden. In het tweede jaar van de studie werden vrouwen in de oorspronkelijke Preotact groep random ingedeeld om of alendronaat of passend placebo te ontvangen. Vrouwen in de twee andere groepen ontvingen alendronaat.

Bij de uitgangssituatie hadden in totaal 165 vrouwen (69 %) een T-score lager dan -2.5 en 112 (47 %) rapporteerden minimaal een fractuur na de menopauze.

Een jaar behandeling toonde de volgende resultaten: de toename in BMD van de lumbale wervelkolom ten opzichte van de uitgangssituatie was vergelijkbaar in de Preotact groep en de combinatietherapie groep (respectievelijk 6.3 en 6.1 %), maar was wat minder in de alendronaat groep (4.6 %). Toename van de BMD voor de totale heup was voor de 3 respectievelijke groepen 0.3, 1.9 en 3.0 %.

Aan het eind van jaar 2 (12 maanden na stopzetting van Preotact) was er voor de patiënten die alendronaat kregen tijdens het tweede jaar een gemiddelde toename van 12 % in dual energy X-ray absorptiometrie (DXA) van de BMD van de wervelkolom. Bij patiënten die het tweede jaar placebo ontvingen was de gemiddelde toename 4.1 % vergeleken met de uitgangssituatie, maar was licht afgenomen in vergelijking met het eind van de 12 maanden Preotact behandeling. Betreffende de gemiddelde verandering in de heup BMD was er met een jaar alendronaat 4.5 % toename ten opzichte van de uitgangssituatie in vergelijking met een afname van 0.1 % na een jaar placebo.

Preotact in combinatie met hormoon substitutie therapie (HST) bij 180 postmenopauzale vrouwen heeft een significante BMD toename van de lumbale wervelkolom aangetoond na 12 maanden in vergelijking met HST alleen (7.1 % tgo 1.1 %, $p < 0.001$). De combinatie was effectief ongeacht leeftijd, uitgangssnelheid van bot turnover of uitgangswaarde van de BMD.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Subcutane toediening van 100 microgram parathyroïd hormoon in de buik geeft een snelle toename in plasma parathyroïd hormoon spiegels en bereikt een piekwaarde 1 tot 2 uur na toediening. De gemiddelde halfwaardetijd is ongeveer 1.5 uur. De absolute biologische beschikbaarheid van 100 microgram parathyroïd hormoon na subcutane toediening in de buik is 55 %.

Distributie

Het distributievolume tijdens steady state na intraveneuze toediening is ongeveer 5.4 l. Interindividuele variabiliteit in het distributievolume van parathyroïd hormoon is ongeveer 40 %.

Biotransformatie

Parathyroïd hormoon wordt efficiënt verwijderd uit het bloed door een receptor gemedieerd proces in de lever en wordt afgebroken tot kleinere peptide fragmenten. De fragmenten die voortkomen uit de amino-uiteinden worden verder gedegenereerd binnen de cel terwijl de fragmenten die voortkomen uit carboxy-uiteinden terug in de bloedbaan komen en geklaard worden door de nieren. Het wordt aangenomen dat de fragmenten voortkomende uit de carboxy-uiteinden een rol spelen bij de regulering van de activiteit van het parathyroïd hormoon. Onder normale fysiologische omstandigheden vormt het volle lengte parathyroïd hormoon (1-84) slechts 5-30 % van de circulerende vormen van het molecuul terwijl 70-95 % aanwezig is als fragmenten van het carboxy-uiteinde. Na een subcutane dosering van Preotact vormen C-uiteinde fragmenten 60-90 % van de circulerende vormen van het molecuul. De systemische klaring van parathyroïd hormoon (45.3 l/uur) na een intraveneuze dosering is dicht bij de normale lever plasma flow en is in overeenstemming met het hoge levermetabolisme van het actieve bestanddeel. Interindividuele variabiliteit in systemische klaring is ongeveer 15 %.

Eliminatie

Parathyroïd hormoon wordt gemetaboliseerd in de lever en in mindere mate in de nieren. Parathyroïd hormoon wordt niet in intacte vorm door het lichaam uitgescheiden. Circulerende carboxy-uiteinde fragmenten worden gefilterd door de nieren maar worden vervolgens tijdens de tubulaire reuptake verder afgebroken tot nog kleinere fragmenten.

Leverinsufficiëntie

Een kleine verhoging van 20% van de blootstelling gecorrigeerd aan de gemiddelde basislijn (AUC) met parathyroïd hormoon in een studie uitgevoerd met 6 mannen en 6 vrouwen met matige

leverinsufficiëntie in vergelijking met een gelijkaardige groep van 12 personen met normale leverfunctie.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd met patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

De totale blootstelling en C_{max} van parathyroïd hormoon waren lichtjes toegenomen (respectievelijk 22 % en 56 %) in een groep van 8 mannelijke en 8 vrouwelijke patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinine klaring van 30 tot 80 ml/min) in vergelijking met een gelijkaardige groep van 16 personen met normale nierfunctie.

De farmacokinetiek van parathyroïd hormoon in patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinine klaring van minder dan 30 ml/min) is niet onderzocht.

Ouderen

Er werden geen farmacokinetische verschillen voor Preotact waargenomen met betrekking tot leeftijd (tussen 47 – 88 jaar). Aanpassing van de dosering aan de leeftijd is niet noodzakelijk.

Geslacht

Onderzoek met het geneesmiddel is alleen uitgevoerd bij postmenopauzale vrouwen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uitgaande van conventionele onderzoeken tonen preklinische gegevens geen specifiek gevaar voor de veiligheid voor mensen betreffende farmacologie, mutageniteit, giftigheid voor vruchtbaarheid en algemene voortplanting en lokale verdraagzaamheid.

Bij apen die gedurende 6 maanden dagelijks subcutane doses kregen nam het ontstaan van renale tubulaire mineralisatie toe bij blootstellingsniveaus lager dan klinische blootstellingsniveaus.

Bij ratten die vrijwel het gehele leven dagelijks werden geïnjecteerd, was sprake van dosisafhankelijke buitensporige botvorming en een toegenomen incidentie van bottumoren, inclusief osteosaroom, hoogstwaarschijnlijk het gevolg van een epigenetisch mechanisme. Door de verschillen in botfysiologie bij ratten en mensen is de klinische relevantie van deze bevindingen waarschijnlijk minimaal. In klinische onderzoeken zijn geen osteosaromen waargenomen.

Er is geen onderzoek gedaan bij foetus, ontwikkeling, perinatale of postnatale toxiciteit. Het is onbekend of recombinant humaan parathyroïd hormoon wordt uitgescheiden via de melk van zogende dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Mannitol

Citroenzuur monohydraat

Natriumchloride

Zoutzuur, verdund (voor pH aanpassing)

Natriumhydroxide 1N (voor pH aanpassing)

Oplosmiddel

metacresol

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Poeder: 30 maanden

Gemengde oplossing: de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond voor 28 dagen bij 2°C-8°C. Gedurende deze 28-dagen –periode kan de gemengde oplossing tot 7 dagen bewaard worden bij temperaturen lager dan 25°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25°C. Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar de patroon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Gemengde oplossing: bewaren in een koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren. Als de patroon gemengd is kan deze buiten de koelkast bewaard worden bij temperaturen lager dan 25°C gedurende 7 dagen in de 28-dagen-gebruiksperiode (zie rubriek 6.3).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het toedieningssysteem bestaat uit een twee-kamer patroon, een centrale afsluiter, een geribbelde dop (met een rubberen afsluiting) die de eerste kamer met gelyofiliseerd poeder afsluit en een eindafsluiter die de tweede kamer met de mengvloeistof afsluit.

Patroon: het glas van de twee-kamer patroon is van glas Type I.

Afsluiter (centraal en eind): de afsluiter is gemaakt van bromobutylrubber, grijs.

Geribbelde dop (met een rubberen afsluiting). De geribbelde dop is gemaakt van aluminium en de rubberen afsluiting van bromobutylrubber.

Elke twee-kamer patroon bevat 1.61 mg parathyroïd hormoon en 1.13 ml oplosmiddel (14 doses).

Preotact is verkrijgbaar in verpakkingen met 2 en 6 patronen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

De Preotact pen en naalden zijn niet bijgesloten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Preotact wordt geïnjecteerd door gebruik te maken van een herbruikbare pen, de Preotact pen. De inhoud van de twee-kamer patroon wordt gemengd in de Preotact pen. Na menging dient de oplossing helder en kleurloos te zijn.

NIET SCHUDDEN. Schudden kan denaturatie van het actief bestanddeel tot gevolg hebben.

Als de gemengde oplossing troebel of verkleurd is, of deeltjes bevat dient de patroon uit de Preotact pen verwijderd te worden en een nieuwe patroon ingebracht te worden.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nycomed Denemarken
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Denemarken

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/339/001-002

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

24.04.2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN HET BIOLOGISCH WERKZAAM BESTANDEEL EN HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

A. FABRIKANT VAN HET BIOLOGISCH WERKZAAM BESTANDDEEL EN HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van het biologisch werkzaam bestanddeel

Boehringer-Ingelheim Austria GmbH
Dr. Boehringer Gasse 5-11
1211 Vienna
Oostenrijk

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Nycomed Danmark ApS
Langebjerg 1, 4000 Roskilde
Denemarken

B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verbindt zich er toe om de studie en de bijkomende activiteiten met betrekking tot de geneesmiddelenbewaking uit te voeren zoals weergegeven in het Pharmacovigilance Plan.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

Kartonnen buitenverpakking (2 en 6 dubbele kamer patronen)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Preotact 100 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Parathyroïd hormoon

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDDE(E)L(EN)

Elke twee-kamer patroon bevat 1.61 mg parathyroïd hormoon.
Wanneer het poeder en het oplosmiddel worden gemengd, bevat elke dosis van 71.4 microliter 100 microgram parathyroïd hormoon. Elke patroon bevat 14 doses.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride 0.4 %, mannitol, citroenzuur monohydraat, zoutzuur, metacresol, natriumhydroxide, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.
Elke twee-kamer patroon bevat 1.61 mg parathyroïd hormoon als poeder en 1.13 ml oplosmiddel.

2 twee-kamer patronen per verpakking.
6 twee-kamer patronen per verpakking.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik
Gereconstitueerde oplossing niet schudden.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP MM/YYYY
Gereconstitueerde oplossing: 28 dagen

9. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Poeder en oplosmiddel: Niet bewaren boven 25°C. Niet in de vriezer bewaren. Bewaar de patroon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Gereconstitueerde oplossing: bewaren in een koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren. Schud niet. Als de patroon gereconstitueerd is kan deze in een gebruikperiode van 28 dagen tot 7 dagen bewaard worden beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN.

Nycomed Denemarken ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denemarken.

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/339/001 2 dubbele kamer patronen per verpakking.

EU/1/06/339/002 6 dubbele kamer patronen per verpakking.

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

Preotact

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Twee-kamer patroon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Preotact 100 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Parathyroïd hormoon
Subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP MM/YYYY

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1.61 mg parathyroïd hormoon en 1.13 ml oplosmiddel (14 doses)

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER : INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Preotact 100 microgram poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie Parathyroïd hormoon

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Preotact en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Preotact gebruikt
3. Hoe wordt Preotact gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Preotact
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS PREOTACT EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Preotact wordt gebruikt voor de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met hoog risico op fracturen. Osteoporose is een ziekte die botten dun en breekbaar maakt. Deze ziekte komt met name vaak voor bij vrouwen na de menopauze. De ziekte ontwikkelt zich geleidelijk waardoor u in het begin geen klachten hoeft te voelen. Maar als u osteoporose heeft vergroot dit de kans op botbreuken, vooral in uw wervelkolom, heupen en polsen. Het kan ook rugpijn, verlies van lichaamslengte en een kromme rug veroorzaken.

Preotact vermindert het risico op wervelbreuken doordat het uw botkwaliteit en botsterkte doet toenemen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U PREOTACT GEBRUIKT

Gebruik Preotact niet

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor parathyroïd hormoon of voor één van de andere bestanddelen van Preotact;
- als u radiotherapie voor het skelet heeft gehad;
- als u last heeft van hoge calcium spiegels en andere storingen in het calcium-fosfer metabolisme;
- als u ander botziekten heeft (inbegrepen hyperparathyreoïdie en ziekte van Paget);
- als u hoge waarden heeft voor alkalische fosfatase;
- als u last heeft van ernstige nierproblemen;
- als u last heeft van ernstige leverziekte;

Metten van de hoeveelheid calcium in het bloed en/of urine.

Uw arts zal uw reactie op de behandeling op regelmatige intervallen controleren. Hij of zij moet bloed en/of urinetesten uitvoeren bij maand 1, 3 en 6 na het starten van uw behandeling met Preotact.

Pas goed op met Preotact

Preotact dient met voorzichtigheid gebruikt te worden indien u last heeft van nierstenen of in het verleden nierstenen heeft gehad.

Specifieke patientgroepen

Kinderen en tieners

Preotact dient niet gebruikt te worden bij kinderen en tieners.

Ouderen

Geen speciale voorzorgen.

Gebruik van Preotact samen met andere geneesmiddelen

Licht uw arts of apotheker in als u andere geneesmiddelen gebruikt of onlangs heeft gebruikt, ook als het geneesmiddelen betreft, waarvoor geen voorschrift noodzakelijk is.

Preotact dient met voorzichtigheid gebruikt te worden indien u geneesmiddelen voor het hart gebruikt.

Gebruik van Preotact met voedsel en drank

Voedsel en drank hebben geen invloed op de werking van Preotact.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik geen Preotact als u zwanger bent of borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en bediening van machines

Er zijn geen studies uitgevoerd op de bekwaamheid voor het rijden of gebruik van machines. Als u zich duizelig voelt dient u geen auto te rijden of machines te bedienen voordat u zich beter voelt.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Preotact

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosering. Dit betekent dat het in wezen “natrium vrij” is.

3. HOE WORDT PREOTACT GEBRUIKT

Volg bij gebruik van Preotact nauwgezet de instructies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Dosering

De gebruikelijke dosering van Preotact is eenmaal daags 100 microgram.

Uw arts kan u adviseren om aanvullend calcium en vitamine-D in te nemen. Uw arts vertelt u hoeveel u dagelijks dient in te nemen.

Wijze van toediening

Preotact dient gebruikt te worden met de Preotact pen.

Als u de patroon in de Preotact pen plaatst, zal het poeder met het oplosmiddel vermengen. De oplossing is dan klaar om geïnjecteerd te kunnen worden in de buik (onder de huid). Leg de Preotact pen in de koelkast wanneer deze niet wordt gebruikt.

Belangrijke informatie bij het gebruik van Preotact

- Dien uw Preotact injectie toe vlak nadat u de Preotact™ uit de koelkast heeft gehaald.
- Leg direct na gebruik de Preotact pen terug in de koelkast. Verwijder nooit de in gebruik zijnde patroon uit de pen.
- **SCHUD NIET** met de Preotact pen (niet voor en ook niet na de injectie) omdat dit de werking van het actieve bestanddeel kan vernietigen.
- Gebruik voor iedere injectie een nieuwe injectienaald en gooi deze na elk gebruik weg.
- Bewaar uw Preotact pen nooit met de naald er op.
- Deel nooit uw Preotact pen met anderen.

Lees de gebruikshandleiding van de Preotact pen voor de instructies hoe de Preotact pen te gebruiken.

Duur van de behandeling

Blijf Preotact gebruiken zo lang als uw arts u dit voorschrijft – normaal gesproken niet langer dan 24 maanden.

Wat u moet doen als u meer van Preotact heeft gebruikt dan u zou mogen

Indien u per ongeluk meer dan een dosering Preotact per dag injecteert, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Wat u moet doen als u Preotact vergeet te gebruiken

Indien u vergeet Preotact toe te dienen (of niet in staat bent om op de normale tijd toe te dienen), dien dit dan zo snel mogelijk op die dag toe. Gebruik nooit meer dan een injectie per dag. Neem geen dubbele dosis om een overgeslagen dosis in te halen.

Verschijnselen die u kunt verwachten wanneer de behandeling met Preotact wordt gestopt

Informeer uw arts indien u het gebruik van Preotact stopt voordat de behandeling is beëindigd.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Preotact bijwerkingen hebben, hoewel niet iedereen ze krijgt.

De meest voorkomende bijwerkingen (bij meer dan 10 % van de patiënten) zijn: verhoogde calcium bloedspiegels, verhoogde calcium urinespiegels en misselijkheid.

Vaak voorkomende bijwerkingen (bij 1 tot 10 % van de patiënten) zijn: rugpijn, moeilijke stoelgang, verminderde spierkracht, diarree, duizeligheid, uitslag op de plaats van de injectie, snelle of onregelmatige hartslag, hoofdpijn, spierkrampen, pijn in de ledematen, last van de maag, vermoeidheid en braken.

Bijwerkingen die soms voorkomen (bij 0.1 % tot 1 % van de patiënten) zijn: buikpijn, griep, verhoogd gehalte van urinezuur in het bloed, irritatie van de huid op de plaats van de injectie, verminderde eetlust, reukstoornissen en smaakstoornissen.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als u bijwerkingen constateert die niet in deze bijsluiter worden vermeld, licht dan uw arts of apotheker in.

5. HOE BEWAART U PREOTACT

Buiten het bereik en het zicht van kinderen houden.

Gebruik Preotact niet na de vervaldatum die vermeld staat op het patroon na EXP en op het karton na EXP. De vervaldatum duidt op de laatste dag van die maand.

Ongebruikte patroon

- Niet bewaren boven 25°C. Niet in de vriezer bewaren.
- Bewaar de patronen in de buitenste kartonnen verpakking ter bescherming tegen licht.

Patroon in gebruik

- Een patroon in gebruik (in de Preotact pen) dient in de koelkast bewaard te worden (2-8°C). Niet in de vriezer bewaren.
- Een patroon in gebruik kan tot 28 dagen in de koelkast bewaard worden.
- Indien u door omstandigheden uw Preotact pen (met de ingebrachte patroon) voor een aantal dagen niet in de koelkast kunt bewaren, kan deze buiten de koelkast bewaard worden beneden 25°C – VOOR IN TOTAAL NIET MEER DAN 7 DAGEN gedurende een gebruikperiode van 28 dagen.
- Gooi de patroon met Preotact oplossing weg als deze ouder is dan 28 dagen of indien deze niet juist is bewaard, ook als de patroon nog niet geheel leeg is.
- Gooi de patroon weg als de Preotact oplossing troebel wordt of verkleurd.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Preotact

Preotact wordt geleverd in een twee-kamer patroon. De eerste kamer bevat het poeder met het werkzame bestanddeel en de tweede kamer bevat het oplosmiddel.

- Het werkzame bestanddeel is parathyroïd hormoon . Elke patroon bevat 1.61 mg parathyroïd hormoon Als het poeder en oplosmiddel zijn gemengd bevat de oplossing voor injectie een concentratie parathyroïd hormoon van 1.4 mg/ml.
- Andere bestanddelen: het poeder bevat natriumchloride 0.4 %, mannitol, citroenzuur monohydraat, zoutzuur en natriumhydroxide. Het oplosmiddel bevat metacresol en water voor injectie.

Hoe ziet Preotact er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Preotact is een poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Het wordt geleverd in een twee-kamer patroon dat 1.61 mg parathyroïd hormoon als poeder en 1.13 ml oplosmiddel bevat.

Preotact is verkrijgbaar in verpakkingen met 2 en 6 patronen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Nycomed Danmark APS

Langebjerj 1
DK-4000 Roskilde
Tel: +45 46 77 11 11
Info@nycomed.com

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Nycomed Belgium SCA/CVA
Gentsesteenweg 615
B-1080 Bruxelles / Brussel / Brüssel
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
nycomed-belgium@nycomed.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Nycomed Pharma GmbH
Molkestr 4
78467 Konstanz
Tel: +49 7531 3666 0

Eesti

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

Luxembourg/Luxemburg

Nycomed Belgium SCA/CVA
Gentsesteenweg 615
B-1080 Bruxelles / Brüssel
Belgique / Belgien
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
nycomed-belgium@nycomed.com

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Nycomed bv.
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 Pharma GmbH
EURO Plaza, Gebäude F
Technologiestrasse 5
A-1120 Wien
Tel: + 43 18 15 02 02
nycomed-austria@nycomed.com

Ελλάδα

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

España

Nycomed Pharma , S.A
C/ Alsasua 20
28023 – Madrid
Tlf: +34 917 14 99 00

France

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

Ireland

Nycomed Products Ltd.
2051 Castle Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Tel: +353 (0) 1 6420021

Ísland

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

Italia

Nycomed Italy S.r.l.
Via Libero Temolo 4
I-20126 Milano
Tel : +39 02 64 16 01

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

Nycomed Portugal Productos Farmaceuticos Lda
Quinta da Fonte – Edifício Gil Eanes
2770-192 Paço de Arcos
Tlf : + 351 21 44 602 00

România

Nycomed România
Strada Despot Vodă nr.32A, Sect.2
București, Cod 020656-RO
Tel: + 40212123848

Slovenija

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

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.
Three Globeside Business Park
Fieldhouse Lane
SL7 1HZ
Marlow Buckinghamshire
Tel: +44 (0) 1628 646400

Lietuva

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd op MM/YYYY

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de web site van de "European Medicines Agency" (EMA): <http://www.emea.eu.int/>