

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

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zemplar 2 microgrammi/ml soluzione iniettabile

Zemplar 5 microgrammi/ml soluzione iniettabile

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Zemplar 2 microgrammi/ml soluzione iniettabile:

Ogni ml di soluzione iniettabile contiene 2 microgrammi di paracalcitolo.

Ogni fiala da 1 ml contiene 2 microgrammi di paracalcitolo.

Ogni flaconcino da 1 ml contiene 2 microgrammi di paracalcitolo.

Zemplar 5 microgrammi/ml soluzione iniettabile:

Ogni ml di soluzione iniettabile contiene 5 microgrammi di paracalcitolo.

Ogni fiala da 1 ml contiene 5 microgrammi di paracalcitolo.

Ogni fiala da 2 ml contiene 10 microgrammi di paracalcitolo.

Ogni flaconcino da 1 ml contiene 5 microgrammi di paracalcitolo.

Ogni flaconcino da 2 ml contiene 10 microgrammi di paracalcitolo.

Eccipienti con effetti noti

Etanolo (20% v/v) e glicole propilenico (30% v/v)

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

Soluzione acquosa limpida e incolore, senza particelle visibili.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Il paracalcitolo è indicato negli adulti per la prevenzione e il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario nei pazienti affetti da malattia renale cronica di stadio 5 che sono sottoposti ad emodialisi.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

*Adulti*

1) La dose iniziale deve essere calcolata in base ai livelli basali di paratormone (PTH):

La dose iniziale di paracalcitolo deve essere determinata sulla base della seguente formula:

Dose iniziale (in microgrammi) =  $\frac{\text{livello basale di paratormone intatto (iPTH) espresso in pmol/l}}{8}$

OPPURE

=  $\frac{\text{livello basale di paratormone intatto (iPTH) espresso in pg/ml}}{80}$

e deve essere somministrata per via endovenosa (e.v.) sotto forma di dose-bolo, con frequenza massima a giorni alterni, in qualsiasi momento nel corso della seduta di emodialisi.

Nel corso degli studi clinici effettuati, la dose massima sicura somministrata è stata di 40 microgrammi.

## 2) Titolazione del dosaggio:

L'intervallo dei valori di riferimento attualmente accettato per i livelli di PTH nei soggetti dializzati affetti da insufficienza renale cronica allo stadio terminale non deve superare di 1,5-3 volte il limite superiore non uremico del valore normale di 15,9 – 31,8 pmol/l (150 – 300 pg/ml) per il PTH intatto. Per ottenere dei risultati fisiologicamente adeguati, è necessario sottoporre i pazienti a un attento monitoraggio ed effettuare una titolazione individuale del dosaggio.

Nel caso in cui si dovesse notare la presenza di ipercalcemia o di un prodotto Ca x P corretto, persistentemente elevato, superiore a 5,2 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> (65 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>), il dosaggio dovrà essere ridotto o la somministrazione interrotta fino a quando tali parametri non saranno rientrati nella norma.

Successivamente, il paracalcitolo dovrà essere nuovamente somministrato ad un dosaggio più basso. Potrebbe essere necessario diminuire il dosaggio di paracalcitolo a mano a mano che i livelli di PTH si riducono in risposta alla terapia.

La seguente tabella propone un esempio di approccio consigliato per la titolazione del dosaggio:

<b>Linee Guida Consigliate per il Dosaggio (Aggiustamenti del dosaggio ad intervalli di 2-4 settimane)</b>	
<b>Livello di iPTH basale</b>	<b>Aggiustamento del dosaggio di paracalcitolo</b>
Uguale o aumentato	Aumentare di 2-4 microgrammi
Diminuito di <30%	
Diminuito di ≥30%, ≤60%	Lasciare invariato
Diminuito di >60%	Diminuire di 2-4 microgrammi
Livello di iPTH <15,9 pmol/l (150 pg/ml)	

Una volta stabilito il dosaggio di paracalcitolo, si dovrà procedere, almeno una volta al mese, alla misurazione dei livelli sierici di calcio e fosfato. Si raccomanda il controllo del PTH sierico intatto ogni tre mesi. Nel corso della fase di aggiustamento del dosaggio di paracalcitolo, potrebbe risultare necessario eseguire con maggiore frequenza gli esami di laboratorio.

### *Compromissione epatica*

Le concentrazioni libere di paracalcitolo nei pazienti affetti da compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata sono simili a quelle riscontrate nei soggetti sani e in questa popolazione di pazienti non risulta necessario un aggiustamento del dosaggio. Non esiste ancora alcuna esperienza relativa ai pazienti affetti da compromissione epatica grave.

### *Popolazione pediatrica (0-18 anni)*

La sicurezza e l'efficacia di Zemplar non sono state stabilite nei bambini. Non sono disponibili dati su bambini al di sotto dei 5 anni di età. I dati attualmente disponibili su pazienti pediatriche sono descritti nel paragrafo 5.1 ma non può essere fatta una raccomandazione sulla posologia.

### *Pazienti anziani (>65 anni)*

L'esperienza relativa ai pazienti con un'età pari o superiore a 65 anni che hanno ricevuto paracalcitolo nel corso di studi di fase III è alquanto limitata. Durante questi studi, non sono state osservate differenze sostanziali in merito all'efficacia o alla sicurezza del farmaco tra i pazienti di età pari o superiore a 65 anni ed i pazienti più giovani.

### Modo di somministrazione

Zemplar soluzione iniettabile deve essere somministrato attraverso una via d'accesso emodialitica.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.  
Tossicità da vitamina D.  
Ipercalcemia.

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

Un'eccessiva inibizione della secrezione del paratormone può determinare un innalzamento dei livelli sierici di calcio e può portare all'insorgenza di malattia osteo-metabolica. Per ottenere valori fisiologici di riferimento adeguati è necessario sottoporre i pazienti ad un attento monitoraggio ed eseguire una titolazione individuale del dosaggio.

Qualora si dovesse manifestare un'ipercalcemia clinicamente significativa e nel caso in cui il paziente sia sottoposto a trattamento con un chelante degli ioni fosfato a base di calcio, la dose di tale chelante deve essere ridotta o la sua somministrazione interrotta.

L'ipercalcemia cronica può essere associata a calcificazioni vascolari generalizzate e ad altre calcificazioni dei tessuti molli.

I prodotti medicinali a base di fosfato o vitamina D-correlati non devono essere assunti in concomitanza al paracalcitolo in quanto si può verificare un aumento del rischio di ipercalcemia e si può manifestare un incremento del prodotto  $Ca \times P$  (vedere paragrafo 4.5).

La tossicità da digitale è potenziata dall'ipercalcemia di qualunque origine; di conseguenza, deve essere adottata la massima cautela nei pazienti sottoposti a terapia con paracalcitolo che assumono contemporaneamente digitale (vedere paragrafo 4.5).

Si deve usare cautela se si somministrano contemporaneamente paracalcitolo e ketoconazolo (vedere paragrafo 4.5).

### *Avvertenza relativa agli eccipienti*

Questo medicinale contiene il 20% v/v di etanolo (alcol). Ciascuna dose può contenere fino a 1,3 g di etanolo che può risultare dannoso per i soggetti affetti da alcolismo (vedere paragrafo 2 e 4.2). Deve essere tenuta nella dovuta considerazione in caso di somministrazione alle donne in stato di gravidanza ed in fase di allattamento, ai soggetti in età pediatrica ed ai gruppi ad alto rischio quali i pazienti affetti da epatopatie o epilessia.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione con il paracalcitolo in forma iniettabile. Tuttavia è stato effettuato uno studio per valutare l'interazione tra ketoconazolo e paracalcitolo utilizzando la formulazione in capsule.

**Ketoconazolo:** Ketoconazolo è noto essere un inibitore non specifico di diversi enzimi del citocromo P450. I dati disponibili sia in vivo che in vitro suggeriscono che il ketoconazolo può interagire con gli enzimi che sono responsabili del metabolismo del paracalcitolo e altri analoghi della Vitamina D. Bisogna prestare particolare attenzione quando il paracalcitolo viene somministrato insieme a ketoconazolo (vedere paragrafo 4.4). L'effetto di dosi multiple di ketoconazolo somministrato al dosaggio di 200 mg, due volte al giorno (BID) per 5 giorni, sulla farmacocinetica del paracalcitolo capsule è stato studiato in soggetti sani. In presenza di ketoconazolo la C<sub>max</sub> del paracalcitolo è stata influenzata in maniera minima, mentre la AUC<sub>0-∞</sub> è circa raddoppiata. L'emivita media del paracalcitolo è stata di 17,0 ore in presenza di ketoconazolo in confronto a 9,8 ore, quando il paracalcitolo è stato somministrato da solo. I risultati di questo studio indicano che a seguito di somministrazione orale di paracalcitolo l'aumento massimo della AUC<sub>0-∞</sub> del paracalcitolo dovuta all'interazione farmacologica con il ketoconazolo non dovrebbe essere maggiore di due volte.

Non sono stati effettuati studi specifici di interazione farmacologica. La tossicità da digitale risulta potenziata dalla presenza di ipercalcemia di qualunque origine; di conseguenza, deve essere adottata la massima cautela nel caso in cui la digitale sia prescritta in concomitanza con il paracalcitolo (vedere paragrafo 4.4).

I prodotti a base di fosfato o composti analoghi alla vitamina D non devono essere assunti in concomitanza con il paracalcitolo, a causa di un aumento del rischio di ipercalcemia e di un incremento del prodotto CaxP (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione di dosi elevate di medicinali contenenti calcio o di diuretici tiazidici potrebbe aumentare il rischio di ipercalcemia.

Medicinali contenenti magnesio (ad esempio antiacidi) non devono essere assunti in concomitanza a medicinali contenenti vitamina D, in quanto si potrebbe manifestare ipermagnesemia.

Medicinali contenenti alluminio (ad esempio antiacidi o chelanti degli ioni fosfato) non devono essere somministrati in terapie a lungo termine in associazione a medicinali contenenti vitamina D, in quanto si potrebbero verificare un aumento dei livelli ematici di alluminio e tossicità ossea da alluminio.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso di paracalcitolo in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Zemplar non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

##### Allattamento al seno

Non è noto se paracalcitolo/metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di paracalcitolo/metaboliti nel latte (per dettagli vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con paracalcitolo tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

## Fertilità

Gli studi sugli animali non hanno mostrato alcun effetto di paracalcitolo sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

Dopo la somministrazione di paracalcitolo possono verificarsi dei capogiri, che alterano in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

### **4.8 Effetti indesiderati**

Riassunto del profilo di sicurezza

In studi clinici di Fase II/III/IV, sono stati sottoposti a trattamento con paracalcitolo circa 600 pazienti. Nel complesso il 6% dei pazienti trattati con paracalcitolo ha riportato reazioni avverse.

La reazione avversa più comune associata alla terapia con paracalcitolo è stata l'ipercalcemia, verificatasi nel 4,7% dei pazienti. L'ipercalcemia dipende dal livello di sovrasoppressione del paratormone e può essere ridotta al minimo grazie ad un'adeguata titolazione del dosaggio.

Elenco delle reazioni avverse in forma tabellare

Le possibili reazioni avverse correlate al paracalcitolo, sia cliniche che di laboratorio, sono riportate nella seguente tabella in base alla classificazione per sistemi e organi, reazione avversa e frequenza secondo MedDRA. Per ciò che riguarda la frequenza sono state utilizzate le seguenti categorie: Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ); molto raro ( $<1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza</b>
Infezioni e infestazioni	Sepsi, infezione polmonare, infezione, faringite, infezione della vagina, influenza	Non Comune
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Cancro della mammella	Non Comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia, leucopenia, linfadenopatia	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Non Comune
	Edema della laringe, angioedema, orticaria	Non nota
Patologie endocrine	Ipoparatiroidismo	Comune
	Iperparatiroidismo	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipercalcemia, iperfosfatemia	Comune
	Iperkaliemia, ipocalcemia, anoressia	Non Comune
Disturbi psichiatrici	Stato confusionale, vaneggiamento, depersonalizzazione, agitazione, insonnia, nervosismo	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, disgeusia	Comune

	Coma, accidente cerebrovascolare, attacco ischemico transitorio, sincope, mioclono, ipoestesia, parestesia, capogiro	Non comune
Patologie dell'occhio	Glaucoma, congiuntivite	Non comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Disturbo dell'orecchio	Non comune
Patologie cardiache	Arresto cardiaco, aritmia, flutter atriale	Non comune
Patologie vascolari	Ipertensione, ipotensione,	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Edema polmonare, asma, dispnea, epistassi, tosse	Non comune
Patologie gastrointestinali	Emorragia del retto, colite, diarrea, gastrite, dispepsia, disfagia, dolore addominale, costipazione, nausea, vomito, bocca secca, patologia gastrointestinale	Non comune
	Emorragia gastrointestinale	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Comune
	Dermatite bollosa, alopecia, irsutismo, eruzione cutanea, iperidrosi	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, rigidità articolare, dolore dorsale, contrazione muscolare, mialgia	Non comune
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolore mammario, disfunzione erettile	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Disturbi dell'andatura, edema, edema periferico, dolore, dolore in sede di iniezione, piressia, dolore toracico, condizione aggravata, astenia, malessere, sete	Non Comune
Esami diagnostici	Tempo di sanguinamento prolungato, aspartato aminotransferasi aumentata, analisi di laboratorio anormale, peso corporeo diminuito	Non comune

La frequenza delle reazioni avverse riportate dall'esperienza post-marketing non può essere stimata ed è stata riportata come 'Non nota'.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

Il sovradosaggio di paracalcitolo può determinare ipercalcemia, ipercalcinuria, iperfosfatemia ed una eccessiva soppressione del PHT (vedere paragrafo 4.4).

Nel caso di sovradosaggio i segni e sintomi di ipercalcemia (livelli sierici di calcio) devono essere monitorati e comunicati al medico. Il trattamento deve essere iniziato in maniera appropriata.

Il paracalcitolo non viene eliminato in maniera significativa mediante la dialisi. Il trattamento dei pazienti che presentano un'ipercalcemia significativa dal punto di vista clinico consiste nell'immediata riduzione del dosaggio o nell'immediata interruzione della terapia con paracalcitolo e prevede una dieta a basso contenuto di calcio, la sospensione degli integratori di calcio, la mobilitazione del paziente, il controllo degli squilibri elettrolitici e dei liquidi, una valutazione delle alterazioni del tracciato elettrocardiografico (di fondamentale importanza nei pazienti che vengono trattati con digitale), e l'emodialisi o la dialisi peritoneale con dialisato privo di calcio, secondo quanto consentito.

Una volta che i livelli sierici di calcio sono tornati nei normali limiti, il paracalcitolo può essere somministrato nuovamente ad un dosaggio inferiore. Se si verifica un persistente e marcato aumento dei livelli di calcio sierico, deve essere tenuta in considerazione la varietà di alternative terapeutiche disponibili. Queste includono l'uso di farmaci come fosfati e corticosteroidi così come misure per indurre la diuresi.

Zemplar soluzione iniettabile contiene come eccipiente il 30% v/v di glicole propilenico. Sono stati riportati casi isolati di depressione del Sistema Nervoso Centrale, emolisi ed acidosi lattica come effetto tossico associato a somministrazioni di dosi elevate di glicole propilenico. Sebbene tali effetti tossici non dovrebbero manifestarsi a seguito della somministrazione di Zemplar in quanto il glicole propilenico viene eliminato durante il processo di dialisi, il rischio di effetti tossici in caso di sovradosaggio deve essere comunque tenuto in considerazione.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antiparatiroidi, Codice ATC: H05BX02

1. Meccanismo d'azione
- 2.

Il paracalcitolo è un analogo sintetico del calcitriolo, la forma biologicamente attiva della vitamina D, con modifiche sulla catena laterale (D<sub>2</sub>) e sull'anello A (19-nor). A differenza del calcitriolo, il paracalcitolo è un attivatore selettivo del recettore della vitamina D (VDR). Il paracalcitolo stimola selettivamente i recettori della vitamina D a livello delle ghiandole paratiroidi senza provocare l'aumento dei recettori della vitamina D a livello intestinale e risulta meno attivo sul riassorbimento osseo. Il paracalcitolo stimola, inoltre, i recettori calcio-sensibili (CaSR) presenti a livello delle ghiandole paratiroidi. Di conseguenza, il paracalcitolo riduce i livelli di paratormone (PTH) inibendo la proliferazione delle paratiroidi e diminuendo la sintesi e la secrezione di PTH, con un impatto minimo sui livelli di calcio e fosforo; il paracalcitolo può agire direttamente sugli osteoblasti per preservare il volume osseo e migliorare le superfici di mineralizzazione. La correzione dei livelli alterati di paratormone, unitamente alla normalizzazione dell'omeostasi del calcio e del fosforo, può prevenire o curare la malattia ossea metabolica associata ad insufficienza renale cronica.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di paracalcitolo iniettabile sono state valutate in uno studio di 12 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, su 29 pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica allo stadio terminale, emodializzati, di età compresa tra 5 e 19 anni. Nello studio i sei pazienti più giovani trattati con paracalcitolo avevano un'età compresa tra 5 e 12 anni. La dose iniziale di paracalcitolo è stata rispettivamente di 0,04 mcg/kg 3 volte a settimana, se i livelli basali di iPTH

erano inferiori a 500 pg/mL, oppure di 0,08 mcg/kg 3 volte a settimana se i livelli basali di iPTH erano  $\geq 500$  pg/mL. La dose di paracalcitolo è stata aggiustata con incrementi di 0,04 mcg/kg in base ai livelli sierici di iPTH, calcio e prodotto Ca x P. Ha completato lo studio il 67% dei pazienti trattati con paracalcitolo ed il 14% dei pazienti trattati con placebo. Il 60% dei soggetti appartenenti al gruppo trattato con paracalcitolo ha avuto 2 diminuzioni consecutive del 30% dei livelli di iPTH rispetto al basale in confronto al 21% dei pazienti appartenenti al gruppo placebo. A causa di eccessivi aumenti dei livelli di iPTH il 71% dei pazienti appartenenti al gruppo placebo ha dovuto abbandonare lo studio. Nessun paziente, sia nel gruppo paracalcitolo sia nel gruppo placebo, ha sviluppato ipercalcemia. Non ci sono dati disponibili per pazienti con età inferiore ai 5 anni.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Distribuzione

La farmacocinetica del paracalcitolo è stata studiata nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica (IRC) per i quali è stato necessario ricorrere all'emodialisi. Il paracalcitolo viene somministrato sotto forma di iniezione bolo per via endovenosa. Entro due ore dalla somministrazione di dosi comprese tra 0,04 e 0,24 mcg/kg, le concentrazioni di paracalcitolo diminuiscono rapidamente; successivamente, le concentrazioni di paracalcitolo si sono ridotte in maniera logaritmicamente lineare, con un'emivita media di circa 15 ore. Inoltre, in presenza di un dosaggio multiplo, non è stato osservato alcun accumulo di paracalcitolo. Il legame alle proteine plasmatiche del paracalcitolo *in vitro* è risultato esteso ( $> 99.9\%$ ) e non saturabile per tutto il range di concentrazione compreso tra 1 ng/ml e 100 ng/ml.

### Biotrasformazione

Sia nelle urine che nelle feci, sono stati individuati svariati metaboliti sconosciuti e nelle urine non è stata riscontrata la presenza di paracalcitolo rilevabile. Questi metaboliti non sono stati caratterizzati né si è proceduto alla loro identificazione. Nel complesso, tali metaboliti hanno contribuito al 51% della radioattività urinaria ed al 59% della radioattività fecale.

<b>Caratteristiche Farmacocinetiche del Paracalcitolo in pazienti affetti da Insufficienza Renale Cronica (dose di 0,24 mcg/kg)</b>		
Parametri	n	Valori (Media $\pm$ SD)
$C_{max}$ ( 5 minuti dopo il bolo)	6	1850 $\pm$ 664 (pg/ml)
$AUC_{0-\infty}$	5	27382 $\pm$ 8230 (pg•hr/ml)
CL	5	0,72 $\pm$ 0,24 (l/hr)
$V_{ss}$	5	6 $\pm$ 2 (l)

### Eliminazione

Nei soggetti sani, è stato condotto uno studio nel corso del quale è stata somministrata per via endovenosa un'unica dose-bolo di 0,16 microgrammi/kg di  $^3H$ -paracalcitolo (n=4), la radioattività osservata a livello plasmatico è stata ascritta alla sostanza principale. Il paracalcitolo è stato eliminato essenzialmente mediante escrezione epatobiliare, in quanto il 74% della dose radioattiva è stato rinvenuto nelle feci e solo il 16% è stato ritrovato nelle urine.

### Popolazioni speciali

#### Genere, razza ed età

Nei pazienti adulti studiati, non sono state osservate differenze farmacocinetiche correlate all'età o al genere. Non sono state identificate differenze farmacocinetiche dovute alla razza.

## Compromissione epatica

Le concentrazioni libere di paracalcitolo nei pazienti affetti da compromissione epatica da lieve a moderata, sono simili a quelle segnalate nei soggetti sani e in questa popolazione di pazienti non è necessario procedere ad un aggiustamento del dosaggio. Non esiste alcuna esperienza in merito ai pazienti affetti da compromissione epatica grave.

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

- I dati salienti emersi nel corso degli studi sulla tossicità a dose ripetuta nei roditori e nei cani sono generalmente ascritti all'attività calcemica del paracalcitolo. Gli effetti che non sono risultati palesemente correlati all'ipercalcemia hanno incluso una diminuzione della conta dei globuli bianchi nei cani, l'insorgenza di atrofia timica nei cani e la presenza di valori alterati del tempo di tromboplastina parziale attivata (aumentato nei cani e diminuito nei ratti). Nel corso degli studi clinici effettuati, non sono state osservate modificazioni della conta dei globuli bianchi.

Il paracalcitolo non ha determinato effetti negativi sulla fertilità dei ratti di sesso maschile o femminile ed è stato dimostrato che non possiede alcuna attività teratogena né nei ratti né nei conigli. Dosi elevate di altri preparati a base di vitamina D, somministrate ad animali in gravidanza, hanno indotto teratogenesi.

E' stato dimostrato che il paracalcitolo è in grado di influenzare la vitalità fetale e può promuovere, nei ratti appena nati, un aumento significativo della mortalità peri-natale e post-natale, quando somministrato a dosi tossiche per la madre.

Nel corso di una serie di esami sulla tossicità genetica *in vitro* ed *in vivo*, è stato evidenziato che il paracalcitolo non possiede alcuna potenziale attività genotossica.

Gli studi sulla cancerogenicità nei roditori non indicano la presenza di alcun rischio particolare nel caso in cui il paracalcitolo venga usato nell'uomo.

Le dosi somministrate e/o le esposizioni sistemiche al paracalcitolo sono leggermente più elevate delle dosi terapeutiche/esposizioni sistemiche.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Etanolo (20% v/v)  
Glicole propilenico  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

Il glicole propilenico interagisce con l'eparina e ne neutralizza gli effetti. Zemplar soluzione iniettabile contiene come eccipiente il glicole propilenico e deve essere somministrato attraverso una via d'accesso diversa da quella per mezzo della quale si somministra eparina.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni – flaconcino

2 anni - fiala

Utilizzare immediatamente dopo l'apertura.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Zemplar 2 microgrammi/ml soluzione iniettabile:

Ogni fiala in vetro tipo 1 contiene 1 ml di soluzione iniettabile.

Ogni flaconcino in vetro tipo 1 contiene 1 ml di soluzione iniettabile.

Le presentazioni di Zemplar sono:

Una confezione contenente 5 fiale da 1 ml di soluzione iniettabile.

Una confezione contenente 5 flaconcini da 1 ml di soluzione iniettabile.

Zemplar 5 microgrammi/ml soluzione iniettabile:

Ogni fiala in vetro tipo 1 contiene 1 ml o 2 ml di soluzione iniettabile.

Ogni flaconcino in vetro tipo 1 contiene 1 ml o 2 ml di soluzione iniettabile.

Le presentazioni di Zemplar sono:

Una confezione contenente 5 fiale da 1 ml di soluzione iniettabile.

Una confezione contenente 5 fiale da 2 ml di soluzione iniettabile.

Una confezione contenente 5 flaconcini da 1 ml di soluzione iniettabile.

Una confezione contenente 5 flaconcini da 2 ml di soluzione iniettabile.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

I medicinali somministrati per via parenterale devono essere sottoposti a un'ispezione visiva per verificare la presenza di sostanze corpuscolari e di un eventuale intorbidimento, prima di procedere alla loro somministrazione. La soluzione è trasparente e incolore.

Esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

AbbVie S.r.l.

S.R.148 Pontina km 52 snc

04011 Campoverde di Aprilia (LT)

### **8. NUMERO(I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Zemplar 2 mcg/ml soluzione iniettabile" 5 fiale da 1 ml – AIC n. 036374128

Zemplar 2 mcg/ml soluzione iniettabile" 5 flaconcini in vetro da 1 ml – AIC n. 036374155

Zemplar 5 mcg/ml soluzione iniettabile" 5 fiale da 1 ml – AIC n. 036374015

Zemplar 5 mcg/ml soluzione iniettabile" 5 fiale da 2 ml – AIC n. 036374027

Zemplar 5 mcg/ml soluzione iniettabile" 5 flaconcini in vetro da 1 ml – AIC n. 036374130

Zemplar 5 mcg/ml soluzione iniettabile" 5 flaconcini in vetro da 2 ml – AIC n. 036374142

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 22 gennaio 2005

Data del rinnovo più recente: 22 novembre 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

|

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zemplar 1 microgrammo capsule molli

Zemplar 2 microgrammi capsule molli

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula di Zemplar 1 microgrammo contiene 1 microgrammo di paracalcitolo.

Ogni capsula di Zemplar 2 microgrammi contiene 2 microgrammi di paracalcitolo.

### Eccipiente con effetti noti:

Ogni capsula di Zemplar 1 microgrammo contiene 0,71 mg di etanolo.

Ogni capsula di Zemplar 2 microgrammi contiene 1,42 mg di etanolo.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule molli

Capsula da 1 microgrammo: capsula molle ovale, grigia contrassegnata dalla sigla ZA

Capsula da 2 microgrammi: capsula molle ovale, di colore arancione-bruno contrassegnata dalla sigla ZF

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Zemplar è indicato per la prevenzione ed il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario in pazienti adulti e pediatrici di età compresa tra i 10 e i 16 anni associato a malattia renale cronica negli Stadi 3 e 4.

Zemplar è indicato per la prevenzione ed il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario in pazienti adulti associato a malattia renale cronica di stadio 5 in pazienti sottoposti ad emodialisi o a dialisi peritoneale.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

#### Insufficienza Renale Cronica (CKD) Stadi 3 e 4

Zemplar deve essere somministrato una volta al giorno, giornalmente oppure tre volte a settimana, a giorni alterni.

### Dosaggio iniziale

La dose iniziale deve essere calcolata tenendo conto dei livelli basali di iPTH.

Tabella 1. Dosaggio Iniziale

Livello Basale di iPTH	Dose Giornaliera	Dose da assumere Tre Volte a Settimana*
≤500 pg/ml (56 pmol/l)	1 microgrammo	2 microgrammi
>500 pg/ml (56 pmol/l)	2 microgrammi	4 microgrammi

\* Da somministrare a giorni alterni. Tale frequenza non va superata.

### Aggiustamento della dose

La dose deve essere determinata individualmente in base ai livelli sierici o plasmatici di iPTH, monitorando calcemia e fosfatemia sieriche. La Tabella 2 propone un esempio di approccio consigliato per l'aggiustamento della dose.

Tabella 2. Aggiustamento della dose

Livello di iPTH rispetto al Basale	Aggiustamento della Dose ad Intervalli di 2 – 4 Settimane	
	Dose Giornaliera	Dose Tre Volte a Settimana <sup>1</sup>
Uguale o in aumento	Aumentare 1 microgrammo	Aumentare 2 microgrammi
Diminuito di <30%		
Diminuito di ≥30%, ≤60%	Lasciare invariato	Lasciare invariato
Diminuito di >60%	Diminuire <sup>2</sup> 1 microgrammo	Diminuire <sup>2</sup> 2 microgrammi
iPTH <60 pg/ml (7 pmol/l)		

<sup>1</sup> Da somministrare a giorni alterni. Tale frequenza non va superata.

<sup>2</sup> Se è necessaria una riduzione della dose e il paziente sta già assumendo la dose più bassa di farmaco in regime giornaliero o di tre volte a settimana, può essere diminuita la frequenza della dose.

Dopo aver iniziato la terapia e nel corso dei periodi di aggiustamento della dose, si deve procedere a monitorare attentamente i livelli di calcio sierico. Se si osserva un'ipercalcemia o un prodotto calcio-fosfato persistentemente elevato, superiore a 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> (4,4 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>), si deve ridurre la dose o sospendere la somministrazione dei chelanti del fosforo a base di calcio. In alternativa, si può ridurre o interrompere temporaneamente la somministrazione di Zemplar. Se la terapia viene sospesa, la somministrazione del farmaco deve essere nuovamente iniziata ad una dose più bassa, quando la calcemia ed il prodotto calcio-fosfato si saranno normalizzati.

### Insufficienza Renale Cronica (CKD) Stadio 5

Zemplar va somministrato tre volte a settimana, a giorni alterni.

### *Dosaggio iniziale*

La dose iniziale di Zemplar in microgrammi deve essere calcolata in base ai livelli basali di iPTH (pg/ml)/60 [(pmol/l)/7] fino ad una dose massima iniziale di 32 microgrammi.

### *Aggiustamento della dose*

La dose successiva dovrebbe essere determinata individualmente e dovrebbe essere basata sui livelli sierici di iPTH, calcio e fosforo. Un aggiustamento consigliato della dose di paracalcitolo in capsule si basa sulla formula seguente:

$$\text{Aggiustamento della dose (microgrammi)} = \frac{\text{livello più recente di iPTH (pg/ml)}}{60}$$

OPPURE

$$\text{Aggiustamento della dose (microgrammi)} = \frac{\text{livello più recente di iPTH (pmol/l)}}{7}$$

Dopo aver iniziato la terapia, durante il periodo di aggiustamento della dose ed in concomitanza con la somministrazione di potenti inibitori del P450 3A, si deve procedere ad un attento monitoraggio dei livelli sierici di calcio e fosforo. Se si nota la presenza di ipercalcemia o di un elevato prodotto Ca x P e se il paziente è sottoposto a terapia con un chelante del fosforo a base di calcio, si può procedere ad una riduzione della dose del chelante o se ne deve sospendere la somministrazione, oppure il paziente può passare ad un chelante del fosforo non a base di calcio.

Se la calcemia risulta >11,0 mg/dl (2,8 mmol/l) o il prodotto Ca x P >70 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> (5,6 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>), o iPTH ≤150 pg/ml, la dose deve essere diminuita di 2 - 4 microgrammi rispetto a quella calcolata in base al livello più recente di iPTH/60 (pg/ml) [iPTH/7 (pmol/l)]. Nel caso in cui si renda necessario un ulteriore aggiustamento della dose, la somministrazione del paracalcitolo in capsule deve essere ridotta o interrotta fino a quando tali parametri non si saranno normalizzati.

A mano a mano che il livello di iPTH si avvicina all'intervallo dei valori di riferimento (150-300 pg/ml), possono essere necessari piccoli aggiustamenti individualizzati della dose per raggiungere un livello di iPTH stabile. In situazioni in cui il monitoraggio dei livelli di iPTH, Ca o P viene effettuato meno frequentemente di una volta a settimana, può essere utilizzato un rapporto dose iniziale/aggiustamento della dose più modesto.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione epatica:*

Nei pazienti affetti da compromissione epatica di grado da lieve a moderato, non è necessario procedere ad un aggiustamento della dose.

Non esiste alcuna esperienza con i pazienti affetti da compromissione epatica severa (vedere paragrafo 5.2).

#### *Trapianto renale:*

I pazienti sottoposti a trapianto renale con CKD Stadio 3 e 4 e iperparatiroidismo secondario non sono stati oggetto di studio durante i trial clinici di fase 3. In base agli studi pubblicati, la dose iniziale e l'algoritmo di aggiustamento della dose per i pazienti che hanno subito un trapianto renale con CKD Stadio 3 e 4 e iperparatiroidismo secondario sono uguali a quelli dei pazienti con CKD nativa Stadio 3 e 4 e iperparatiroidismo secondario. I livelli sierici di calcio e fosforo devono essere monitorati

attentamente dopo l'inizio, durante il periodo di aggiustamento della dose e durante la somministrazione di forti inibitori del citocromo P450 3A.

#### *Popolazione pediatrica:*

La sicurezza e l'efficacia di Zemplar capsule nei bambini fino ai 10 anni di età non sono state ancora stabilite.

Insufficienza Renale Cronica (CKD) Stadi 3 e 4 (età compresa tra 10 e 16 anni)

#### *Dosaggio Iniziale*

La dose iniziale raccomandata di paracalcitolo capsule è 1 microgrammo tre volte a settimana da somministrare a giorni alterni, tale frequenza non va superata.

#### *Aggiustamento della dose*

La dose dovrebbe essere personalizzata, ossia determinata individualmente e dovrebbe essere basata sui livelli di iPTH, e sui livelli sierici di calcio e fosforo tali da mantenere il livello di iPTH compreso tra 35 e 69 pg/ml (Stadio 3) o 70 e 110 pg/ml (Stadio 4).

La dose di paracalcitolo può essere aumentata con incrementi di 1 microgrammo ogni 4 settimane, mantenendo il regime di tre volte a settimana. In qualsiasi momento, la dose può essere ridotta di 1 microgrammo o può essere mantenuta invariata se il paziente sta ricevendo una dose di 1 microgrammo. Se il paziente richiede la riduzione della dose mentre riceve 1 microgrammo tre volte a settimana, l'assunzione di paracalcitolo può essere interrotta, riprendendo l'assunzione quando opportuno. La dose massima somministrata nello studio clinico era di 7 microgrammi per dose.

Insufficienza Renale Cronica (CKD) Stadio 5

L'efficacia di Zemplar in bambini con Insufficienza Renale Cronica (CKD) allo Stadio 5 non è stata stabilita.

#### *Anziani:*

Tra pazienti anziani (65 – 75 anni) e pazienti più giovani non sono state osservate differenze complessive in termini di sicurezza ed efficacia, ma non può essere esclusa la possibilità che alcuni individui più anziani siano maggiormente sensibili.

#### Modo di somministrazione

Zemplar può essere assunto con o senza cibo.

### **4.3 Controindicazioni**

Il Paracalcitolo non deve essere prescritto a pazienti che presentano una comprovata tossicità alla vitamina D, ipercalcemia, o ipersensibilità al paracalcitolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

L'eccessiva soppressione della secrezione di paratormone può indurre un innalzamento dei livelli sierici di calcio e può determinare l'insorgenza di malattia ossea a basso turnover. Per poter ottenere endpoint fisiologici adeguati, è necessario effettuare un attento monitoraggio dei pazienti ed eseguire un aggiustamento individuale della dose.

Se si sviluppa un'ipercalcemia significativa dal punto di vista clinico ed il paziente è sottoposto a terapia con un chelante del fosforo a base di calcio, si deve ridurre la dose di tale chelante o si deve interrompere la somministrazione.

L'ipercalcemia cronica può essere associata a calcificazione vascolare generalizzata e ad altre calcificazioni dei tessuti molli.

I prodotti medicinali a base di fosfato o vitamina D non devono essere assunti in concomitanza al paracalcitolo a causa di un aumentato rischio di ipercalcemia e di un incremento del prodotto  $Ca \times P$  (vedere paragrafo 4.5).

La tossicità indotta da digitale è potenziata dalla presenza di ipercalcemia imputabile a qualsiasi causa, quindi si deve usare la massima cautela quando la digitale viene prescritta in concomitanza al paracalcitolo (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti in predialisi, il paracalcitolo, come altri attivatori del recettore della vitamina D, può determinare un aumento della creatinina sierica (e di conseguenza diminuire la velocità di filtrazione glomerulare media GFR [eGFR]) senza alterare la reale velocità di filtrazione glomerulare (GFR).

Massima cautela deve essere usata se il paracalcitolo viene somministrato in concomitanza di ketoconazolo (vedere paragrafo 4.5).

#### Avvertenza Speciale sugli Eccipienti:

Questa specialità medicinale contiene un esiguo quantitativo di etanolo (alcol), inferiore a 100 mg per ogni capsula da 1 microgrammo e da 2 microgrammi. Tale quantitativo può essere dannoso nei soggetti affetti da alcolismo (fare riferimento ai paragrafi 2 e 4.2). Da prendere in considerazione nelle donne in stato di gravidanza o in fase di allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come i pazienti affetti da epatopatia o epilessia.

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

### *Ketoconazolo*

È noto che il ketoconazolo è un inibitore non specifico di vari enzimi del citocromo P450. I dati disponibili *in vivo* ed *in vitro* suggeriscono che il ketoconazolo può interagire con gli enzimi responsabili del metabolismo del paracalcitolo e degli altri analoghi della vitamina D. Deve essere usata la massima cautela, quando si somministra il paracalcitolo in concomitanza a ketoconazolo. In soggetti sani è stato studiato l'effetto di dosi multiple di ketoconazolo somministrato a dosi pari a 200 mg, due volte al giorno (BID) per 5 giorni, sulla farmacocinetica delle capsule del paracalcitolo. In presenza di ketoconazolo la  $C_{max}$  del paracalcitolo è risultata influenzata solo in misura trascurabile, ma l' $AUC_{0-\infty}$  è quasi raddoppiata. L'emivita media del paracalcitolo è risultata pari a 17,0 ore in presenza di ketoconazolo, rispetto all'emivita di 9,8 ore registrata quando il paracalcitolo è stato somministrato in monoterapia (vedere PRECAUZIONI paragrafo 4.4). I risultati di questo studio indicano che in seguito a somministrazione di paracalcitolo per via orale o endovenosa, è improbabile che l'ampliamento massimo dell' $AUC_{INF}$  del paracalcitolo, dovuto all'interazione farmacologica con il ketoconazolo, possa essere superiore al doppio.

Non sono stati eseguiti studi specifici di interazione. La tossicità indotta dalla digitale risulta potenziata dalla ipercalcemia imputabile a qualsiasi causa, quindi si deve usare la massima cautela in caso di prescrizione della digitale in concomitanza con il paracalcitolo.

I prodotti medicinali a base di fosfato o vitamina D-correlati non devono essere assunti in concomitanza al paracalcitolo a causa dell'aumento del rischio di ipercalcemia e di un incremento del prodotto  $Ca \times P$  (vedere paragrafo 4.4).

Alte dosi di preparazioni a base di calcio o di diuretici tiazidici possono aumentare il rischio di ipercalcemia.

I preparati contenenti magnesio (ad esempio gli antiacidi) non devono essere assunti in concomitanza ai preparati a base di vitamina D poichè si può manifestare ipermagnesiemia.

I preparati contenenti alluminio (ad esempio antiacidi, chelanti del fosforo) non devono essere somministrati in concomitanza a medicinali a base di vitamina D in terapia cronica, in quanto si può verificare un aumento dei livelli ematici di alluminio e può manifestarsi tossicità ossea da alluminio.

I medicinali che riducono l'assorbimento intestinale di vitamine liposolubili, come la colestiramina, possono interferire con l'assorbimento di Zemplar capsule.

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

##### Gravidanza

Non esistono dati adeguati sull'uso del paracalcitolo in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale nell'uomo non è noto. Di conseguenza, in gravidanza il paracalcitolo non deve essere utilizzato a meno che non risulti assolutamente necessario.

##### Allattamento

Non è noto se il paracalcitolo sia escreto nel latte materno. Studi su animali hanno dimostrato che il paracalcitolo o i suoi metaboliti vengono escreti in piccole quantità nel latte materno. La decisione relativa al proseguimento o all'interruzione dell'allattamento o al proseguimento o all'interruzione della terapia a base di Zemplar dovrebbe essere valutata in considerazione del beneficio che l'allattamento apporta al lattante e del beneficio che la terapia a base di Zemplar apporta alla madre.

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

Zemplar altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza delle capsule di paracalcitolo è stata valutata in tre studi clinici multicentrici, in doppio cieco, controllati verso placebo, della durata di 24 settimane che hanno coinvolto 220 pazienti adulti affetti da CKD, Stadi 3 e 4 e in uno studio clinico multicentrico, in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 12 settimane che ha coinvolto 88 pazienti adulti affetti da CKD, Stadio 5. In aggiunta, sono disponibili dati di esperienza post-marketing con paracalcitolo capsule derivanti da tre ulteriori studi e dati di esperienza in pazienti pediatrici da due studi. Le reazioni avverse più frequentemente riportate nei pazienti in trattamento con paracalcitolo sono state l'ipercalcemia e l'aumento del prodotto calcio fosfato.

Negli studi clinici relativi agli stadi 3/4 e allo stadio 5, l'incidenza di ipercalcemia è stata Zemplar (3/167, 2%) verso placebo (0/137, 0%) e l'aumento del prodotto calcio fosfato è stato Zemplar (19/167, 11%) verso placebo (8/137, 6%).

##### Elenco tabulato delle reazioni avverse

Tutte le reazioni avverse correlate a Zemplar capsule sono elencate nella Tabella 3 secondo la convenzione MedDRA per Sistemi e Organi, Termine Preferito e in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) o molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3: Reazioni Avverse Osservate con Zemplar Capsule nel Corso delle Sperimentazioni Cliniche e dall'Esperienza Post-Marketing.

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Frequenza*</b>	<b>Reazione Avversa</b>
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Infezione polmonare
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità
	Non nota*	Angioedema, edema della laringe
Patologie endocrine	Non comune	Ipoparatiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Ipercalcemia, iperfosfatemia
	Non comune	Appetito ridotto, ipocalcemia
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Capogiro, disgeusia, mal di testa
Patologie cardiache	Non comune	Palpitazioni
Patologie gastrointestinali	Non comune	Fastidio addominale, dolore addominale superiore, costipazione, diarrea, bocca secca, malattia da reflusso gastroesofageo, nausea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Acne, prurito, eruzione cutanea, orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Spasmi muscolari, mialgia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Dolorabilità mammaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	Astenia, malessere, edema periferico, dolore
Esami diagnostici	Comune	Aumento del prodotto Calcio-Fosforo
	Non comune	Creatina ematica aumentata <sup>†</sup> , Enzima epatico anormale

\*La frequenza delle reazioni avverse che derivano dall'esperienza post-marketing non può essere stimata ed è stata riportata come 'Non nota'.

<sup>†</sup>Questa reazione avversa è stata osservata in studi condotti su pazienti in predialisi (vedere anche paragrafo 4.4).

### Popolazione pediatrica

La natura del profilo di sicurezza nei bambini di età pari o superiore a 10 anni è simile a quello osservato negli adulti. Le reazioni avverse al paracalcitolo sono state ipercalcemia (4/47, 9%), iperfosfatemia (2/47, 4%), mal di testa (1/47, 2%) e nausea (1/47, 2%).

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

La somministrazione eccessiva di Zemplar capsule può causare ipercalcemia, ipercalciuria, iperfosfatemia ed un'eccessiva soppressione del paratormone. L'assunzione elevata di calcio e fosfato in concomitanza con le capsule di Zemplar può indurre simili alterazioni.

Il trattamento dei pazienti con un'ipercalcemia significativa dal punto di vista clinico consiste nell'immediata riduzione della dose o nella sospensione della terapia a base di paracalcitolo e prevede l'istituzione di una dieta a basso contenuto di calcio, la sospensione dell'assunzione di integratori contenenti calcio, la mobilizzazione del paziente, il monitoraggio degli squilibri elettrolitici e dei liquidi, la valutazione delle alterazioni del tracciato elettrocardiografico (critico nei pazienti sottoposti a terapia a base di digitalici) e l'emodialisi o la dialisi peritoneale con dializzato privo di calcio, in base a quanto ritenuto opportuno.

I segni ed i sintomi dell'intossicazione da vitamina D associati all'ipercalcemia includono:

*Segni e sintomi precoci:* astenia, mal di testa, sonnolenza, nausea, vomito, bocca secca, stipsi, mialgia, ostealgia, gusto metallico.

*Segni e sintomi tardivi:* anoressia, calo ponderale, congiuntivite (calcificata), pancreatite, fotofobia, rinorrea, prurito, ipertermia, calo della libido, aumento dell'azoto ureico ematico, ipercolesterolemia, aumento delle transaminasi, calcificazione ectopica, ipertensione, aritmie cardiache, sonnolenza, morte e raramente psicosi conclamata.

I livelli sierici di calcio devono essere monitorati frequentemente fino a quando non si saranno normalizzati.

Il paracalcitolo non viene eliminato in misura significativa per mezzo della dialisi.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmaco-terapeutica: Agenti antiparatiroidi, codice ATC: H05BX02

#### Meccanismo d'Azione

Il paracalcitolo è un analogo sintetico, biologicamente attivo, della vitamina D, in particolare del calcitriolo, con modifiche sulla catena laterale (D<sub>2</sub>) e sull'anello A (19-nor). A differenza del calcitriolo, il paracalcitolo è un attivatore selettivo del recettore della vitamina D (VDR). Il paracalcitolo stimola selettivamente i recettori della vitamina D a livello delle ghiandole paratiroidi senza provocare l'aumento dei recettori della vitamina D a livello intestinale e risulta meno attivo sul riassorbimento osseo. Il paracalcitolo stimola, inoltre, i recettori calcio-sensibili presenti a livello delle ghiandole paratiroidi. Di conseguenza, il paracalcitolo riduce i livelli di paratormone (PTH) inibendo la proliferazione delle paratiroidi e diminuendo la sintesi e la secrezione di PHT, con un impatto minimo sui livelli di calcio e fosforo; il paracalcitolo può agire direttamente sulle cellule ossee per preservare il volume osseo e migliorare le superfici di mineralizzazione. La correzione dei livelli alterati di paratormone, unitamente alla normalizzazione dell'omeostasi del calcio e del fosforo, può prevenire o curare la malattia ossea metabolica associata ad insufficienza renale cronica.

## Efficacia Clinica

### Insufficienza Renale Cronica Stadio 3 e 4

#### *Studi Pilota in Pazienti Adulti*

L'endpoint primario relativo all'efficacia di almeno due riduzioni consecutive  $\geq 30\%$  rispetto al livello di iPTH basale è stato raggiunto dal 91% dei pazienti trattati con capsule di paracalcitolo e dal 13% dei pazienti trattati con placebo ( $p < 0,001$ ). La fosfatasi alcalina osso-specifica sierica e l'osteocalcina sierica sono risultate significativamente ridotte ( $p < 0,001$ ) nei pazienti trattati con capsule di paracalcitolo rispetto a quelli trattati con placebo, e ciò risulta associato alla correzione dell'elevato turnover osseo dovuto all'iperparatiroidismo secondario. Non è stato osservato alcun deterioramento dei parametri della funzionalità renale, del tasso di filtrazione glomerulare stimato (attraverso la formula MDRD) e della creatinina sierica nei pazienti trattati con capsule di paracalcitolo rispetto ai pazienti trattati con placebo. In un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con capsule di paracalcitolo si è verificata una riduzione della proteinuria, come rilevato in base alle misurazioni effettuate con metodo semiquantitativo (dipstick), rispetto ai pazienti trattati con placebo.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di paracalcitolo in capsule sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 12 settimane su pazienti pediatrici con età compresa tra 10 e 16 anni affetti da Insufficienza Renale Cronica agli Stadi 3 e 4. Durante la fase in cieco dello studio un totale di 18 pazienti hanno ricevuto le capsule di paracalcitolo e 18 pazienti hanno ricevuto il placebo. L'età media dei pazienti era di 13,6 anni, il 69% era di sesso maschile, l'86% era caucasico e l'8% era asiatico. Il settantadue per cento (72%) dei pazienti trattati con paracalcitolo e l'89% dei pazienti trattati con placebo ha completato il periodo di trattamento in cieco di 12 settimane.

La dose iniziale di paracalcitolo in capsule era 1 microgrammo tre volte a settimana. I livelli di iPTH, di calcio e di fosforo sono stati monitorati ogni 2-4 settimane con l'obiettivo di mantenere i livelli entro i limiti target per la KDOQI agli Stadi 3 e 4. A partire dalla quarta settimana di trattamento le dosi si potevano aumentare con incrementi di 1 microgrammo ogni 4 settimane sulla base delle valutazioni di sicurezza e dei parametri ematochimici. In qualsiasi momento e quando appropriato, la dose poteva essere ridotta di 1 microgrammo o mantenuta invariata nei casi in cui il paziente stesse ricevendo una dose di 1 microgrammo. La dose massima consentita è stata di 3 microgrammi tre volte a settimana.

Dopo la fase in cieco di 12 settimane, 13 pazienti sono stati trattati con capsule di paracalcitolo in aperto e 16 pazienti con placebo. Sebbene la dose massima consentita fosse di 16 microgrammi tre volte a settimana, la dose massima somministrata è stata di 7 microgrammi tre volte a settimana.

L'endpoint primario di efficacia è stato la percentuale di pazienti allo stadio 3 e 4 nei quali i livelli di iPTH ha raggiunto due riduzioni consecutive  $\geq 30\%$  rispetto al basale. Si è valutato anche il livello finale di iPTH entro i limiti KDOQI stabiliti. I risultati sono riportati in Tabella 4.

**Tabella 4. Variazioni dei livelli di iPTH rispetto al basale nello Studio Pediatrico in CKD Stadio 3 e 4**

<b>Fase/Trattamento</b>	<b>Due riduzioni consecutive <math>\geq 30\%</math> rispetto al livello basale di iPTH</b>	<b>Livello Finale di iPTH nei limiti target KDOQI*</b>
<b>Fase in cieco</b>		
Placebo	0/18 (0%)	2/18 (11,1%)
Paracalcitolo	5/18 (27,8%)**	6/18 (33,3%***)

<b>Fase in aperto</b>		
Placebo verso Paricalcitol	7/16 (43,8%)	6/16 (37,5%)
Paricalcitol verso Paricalcitol	5/13 (38,5%)	2/13 (15,4%)
* Insufficienza Renale Cronica stadio 3: da 35 a 69pg/ml; Insufficienza Renale Cronica stadio 4: da 70 a 110pg/ml. ** p < 0,05 rispetto al placebo *** p = 0,128 rispetto al placebo		

Durante la fase in cieco, la differenza inter-gruppo della variazione media ad ogni visita di follow-up rispetto al livello basale di iPTH è stata statisticamente significativa (p <0,05). Allo stesso modo, la differenza inter-gruppo della variazione percentuale media ad ogni visita di follow-up rispetto al livello basale è stata statisticamente significativa (p <0,05). Nessuna delle altre analisi secondarie di efficacia ha mostrato una differenza statisticamente inter-gruppo.

### Insufficienza Renale Cronica Stadio 5

#### *Studio Pilota in Pazienti Adulti*

L'endpoint primario relativo all'efficacia del farmaco di almeno due riduzioni consecutive  $\geq 30$  % rispetto al livello di iPTH basale è stato raggiunto dall'88% dei pazienti trattati con capsule di paracalcitolo e dal 13% dei pazienti trattati con placebo (p <0,001).

#### Dati clinici raccolti in popolazione pediatrica con Zemplar soluzione iniettabile (per via endovenosa, IV)

La sicurezza e l'efficacia di Zemplar soluzione iniettabile sono state esaminate in uno studio di 12 settimane randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, su 29 pazienti pediatrici, di età compresa tra i 5 ed i 19 anni affetti da insufficienza renale cronica allo stadio terminale sottoposti ad emodialisi. I sei pazienti più piccoli trattati con Zemplar soluzione iniettabile nel corso dello studio avevano un'età compresa tra i 5 ed i 12 anni. La dose iniziale di Zemplar soluzione iniettabile è stata di 0,04 microgrammi/kg 3 volte a settimana, se il livello sierico basale di iPTH era <500 pg/ml, o di 0,08 microgrammi/kg 3 volte a settimana, se il livello sierico basale di iPTH era  $\geq 500$  pg/ml, rispettivamente. La dose di Zemplar soluzione iniettabile è stata aggiustata con incrementi pari a 0,04 microgrammi/kg in base ai livelli sierici di iPTH, di calcio, e di prodotto Ca x P. Il 67% dei pazienti trattati con Zemplar soluzione iniettabile ed il 14% dei pazienti trattati con placebo hanno completato lo studio. Nel 60% dei soggetti appartenenti al gruppo trattato con Zemplar soluzione iniettabile, sono state riscontrate 2 riduzioni consecutive del 30% del livello sierico di iPTH rispetto al basale, paragonato al 21% dei pazienti appartenenti al gruppo trattato con placebo. Nel 71% dei pazienti appartenenti al gruppo trattato con placebo, è stato necessario interrompere lo studio a causa di aumenti eccessivi dei livelli di iPTH. Nessun soggetto né nel gruppo trattato con Zemplar soluzione iniettabile né nel gruppo placebo, ha sviluppato ipercalcemia. Non sono disponibili dati sui pazienti di età inferiore ai 5 anni.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Il paracalcitolo viene bene assorbito. Nei soggetti adulti sani, a seguito della somministrazione orale di paracalcitolo pari a 0,24 microgrammi/kg, la biodisponibilità assoluta media è risultata pari ad approssimativamente pari al 72%; la concentrazione plasmatica massima ( $C_{max}$ ) è risultata pari a 0,630 ng/ml (1,512 pmol/ml) a 3 ore e l'area sotto la curva tempo-concentrazione ( $AUC_{0-\infty}$ ) è risultata pari a 5,25 ng•h/ml (12,60 pmol•h/ml). La biodisponibilità assoluta media del paracalcitolo nei pazienti sottoposti ad emodialisi (HD) ed a dialisi peritoneale (PD) è risultata pari al 79% e all'86% rispettivamente con un limite massimo dell'intervallo di confidenza al 95% pari al 93 % e al 112%,

rispettivamente. Uno studio di interazione alimentare eseguito su soggetti sani ha indicato che la  $C_{max}$  e l' $AUC_{0-\infty}$  restavano invariate quando il paracalcitolo veniva somministrato contemporaneamente ad un pasto ad elevato contenuto di lipidi rispetto alla somministrazione a digiuno. Pertanto, Zemplar Capsule può essere assunto anche lontano dai pasti.

La  $C_{max}$  e l' $AUC_{0-\infty}$  del paracalcitolo sono aumentate in maniera proporzionale nell'intervallo di dosi compreso tra 0,06 e 0,48 microgrammi/kg nei soggetti sani. In seguito a dosi multiple, nei soggetti sani che hanno assunto il farmaco giornalmente o tre volte a settimana, l'esposizione allo stato stazionario è stata raggiunta entro sette giorni.

### Distribuzione

Il paracalcitolo si lega ampiamente alle proteine plasmatiche (>99%). Il rapporto tra il paracalcitolo ematico e la concentrazione plasmatica del paracalcitolo ha raggiunto in media lo 0,54 nell'intervallo di concentrazione compreso tra 0,01 e 10 ng/ml (da 0,024 a 24 pmol/ml), il che indica che alle cellule ematiche si è associato un quantitativo di farmaco molto esiguo. Il volume di distribuzione medio apparente in seguito alla somministrazione di una dose pari a 0,24 microgrammi/kg di paracalcitolo nei soggetti adulti sani è risultato pari a 34 litri.

### Biotrasformazione

Dopo la somministrazione orale di una dose pari a 0,48 microgrammi/kg di  $^3H$ -paracalcitolo, il farmaco originario è stato estensivamente metabolizzato e solo circa il 2% della dose eliminata è stata ritrovata intatta nelle feci mentre nelle urine non è stata individuata alcuna traccia del farmaco originario. Circa il 70% della radioattività è stata eliminata nelle feci ed il 18% è stata ritrovata nelle urine. La maggior parte dell'esposizione sistemica è dovuta al farmaco originario. Due metaboliti minori del paracalcitolo sono stati individuati nel plasma umano. Un metabolita è stato identificato come 24(R)-idrossi paracalcitolo, mentre l'altro metabolita non è stato identificato. Il 24(R)-idrossi paracalcitolo risulta meno attivo del paracalcitolo in un modello di ratto *in vivo* di soppressione del PTH.

I dati *in vitro* suggeriscono che il paracalcitolo è metabolizzato da svariati enzimi epatici e non epatici, incluso il CYP24 mitocondriale, il CYP3A4 e l'UGT1A4. I metaboliti identificati includono il prodotto della 24(R)-idrossilazione, come pure del 24,26- e 24,28-deidrossilazione e della glucuronidazione diretta.

### Eliminazione

Il paracalcitolo è eliminato principalmente attraverso l'escrezione epatobiliare.

Nei soggetti sani, l'emivita media di eliminazione del paracalcitolo è pari a cinque-sette ore nell'intervallo di dosi studiato compreso tra 0,06 e 0,48 microgrammi/kg. Il grado di accumulo è risultato in linea con l'emivita e la frequenza della dose. Le sedute di emodialisi non hanno essenzialmente alcun effetto sull'eliminazione del paracalcitolo.

### Popolazioni Speciali

#### *Anziani*

La farmacocinetica del paracalcitolo non è stata studiata nei pazienti di età superiore ai 65 anni.

## Pediatrici

La farmacocinetica di una singola dose di paracalcitolo 3 microgrammi è stata valutata in pazienti pediatrici affetti da Insufficienza Renale Cronica allo Stadio 3 (n=6) e allo Stadio 4 (n=6) con età compresa tra i 10 e i 16 anni. In pazienti pediatrici affetti da Insufficienza Renale Cronica allo Stadio 3, la  $C_{max}$  è risultata pari a  $0,12 \pm 0,06$  ng/ml e l' $AUC_{0-\infty}$  è risultata pari a  $2,63 \pm 0,76$  ng·h/ml. In pazienti pediatrici affetti da Insufficienza Renale Cronica allo Stadio 4, la  $C_{max}$  è risultata pari a  $0,14 \pm 0,05$  ng/ml e l' $AUC_{0-\infty}$  è risultata pari a  $3,12 \pm 0,91$  ng·h/ml. Il  $t_{1/2}$  del paracalcitolo in pazienti pediatrici affetti da Insufficienza Renale Cronica allo Stadio 3 e 4 è risultato rispettivamente pari a  $13,3 \pm 4,3$  ore e  $15,2 \pm 4,4$  ore.

I valori della  $C_{max}$ , dell' $AUC$  e del  $t_{1/2}$  del paracalcitolo sono risultati simili tra pazienti pediatrici con età compresa tra 10 e 16 anni affetti da Insufficienza Renale Cronica allo Stadio 3 e 4.

## Genere

La farmacocinetica del paracalcitolo, in seguito alla somministrazione di dosi singole compresse nell'intervallo di dosi che va da 0,06 a 0,48 microgrammi/kg, è risultata indipendente dal genere.

## Insufficienza epatica

In uno studio eseguito somministrando Zemplar per via endovenosa, la disponibilità del paracalcitolo (0,24 microgrammi/kg) è stata messa a confronto nei pazienti affetti da insufficienza epatica lieve (n=5) e moderata (n=5) (in conformità al metodo Child-Pugh) e nei soggetti con funzionalità epatica normale (n=10). La farmacocinetica del paracalcitolo non legato è risultata simile in tutto l'intervallo di funzionalità epatica valutato in questo studio. Nei pazienti affetti da insufficienza epatica lieve o moderata, non sono necessari aggiustamenti della dose. L'influenza sulla farmacocinetica del paracalcitolo in presenza di insufficienza epatica grave non è stata valutata.

## Insufficienza Renale

La farmacocinetica del paracalcitolo, in seguito a somministrazione di una dose singola del farmaco, è stata valutata in pazienti affetti da CKD stadio 3 o da danno renale moderato (n=15, GFR=36,9 – 59,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), da CKD stadio 4 o da danno renale severo (n=14, GFR=13,1 – 29,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e da CKD stadio 5 o da malattia renale allo stadio terminale [n=14 in emodialisi (HD) e n=8 in dialisi peritoneale (PD)]. Analogamente all' $1,25(OH)_2-D_3$  endogeno, la farmacocinetica del paracalcitolo, in seguito alla somministrazione orale, è stata influenzata in maniera significativa dalla presenza di insufficienza renale, come dimostrato in Tabella 5. Rispetto ai soggetti sani, i pazienti affetti da Insufficienza Renale Cronica Stadio 3, 4, e 5 hanno evidenziato una diminuzione della CL/F ed un aumento dell'emivita.

Tabella 5. Confronto tra i Parametri Farmacocinetici Medi  $\pm$  SD nei Pazienti affetti da Insufficienza Renale in Stadi Differenti rispetto ai Soggetti Sani

Parametro Farmacocinetico	Soggetti Sani	Insufficienza Renale cronica stadio 3	Insufficienza Renale cronica stadio 4	Insufficienza Renale cronica stadio 5	
				Emodialisi	Dialisi Peritoneale
n	25	15	14	14	8
Dose (microgrammi/kg)	0,240	0,047	0,036	0,240	0,240
CL/F (l/h)	$3,6 \pm 1,0$	$1,8 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,4$	$1,8 \pm 0,8$	$1,8 \pm 0,8$
$t_{1/2}$ (h)	$5,9 \pm 2,8$	$16,8 \pm 2,6$	$19,7 \pm 7,2$	$13,9 \pm 5,1$	$17,7 \pm 9,6$

f <sub>u</sub> * (%)	0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,07 ± 0,02	0,09 ± 0,04	0,13 ± 0,08
----------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------

\* Misurato alla concentrazione di paracalcitolo 15 nM.

In seguito alla somministrazione orale delle capsule di paracalcitolo, il profilo farmacocinetico del paracalcitolo in caso di Insufficienza Renale Cronica negli stadi 3-5 è risultato paragonabile. Pertanto, non sono necessari particolari aggiustamenti nella dose, diversi da quelli specificamente raccomandati (vedere paragrafo 4.2).

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I risultati più salienti emersi nel corso di studi di tossicità a dosi ripetute eseguiti nei roditori e nei cani sono generalmente attribuiti all'attività calcemica del paracalcitolo. Gli effetti che non sono risultati palesemente correlati all'ipercalcemia hanno incluso una diminuzione della conta dei globuli bianchi nei cani, l'insorgenza di atrofia del timo nei cani e la presenza di valori alterati del tempo di tromboplastina parziale attivata (aumentato nei cani, diminuito nei ratti). Nel corso degli studi clinici sul paracalcitolo, non sono state osservate modificazioni della Conta dei Globuli Bianchi.

Il paracalcitolo non influenza negativamente la fertilità dei ratti e non ci sono state evidenze di attività teratogena né nei ratti né nei conigli. Dosi elevate di altri preparati a base di vitamina D somministrati nel corso della gravidanza negli animali hanno indotto teratogenesi. E' stato dimostrato che il paracalcitolo è in grado di influenzare negativamente la vitalità fetale e di promuovere un aumento significativo della mortalità peri- e post-natale dei ratti appena nati, quando è stato somministrato a dosi che sono risultate tossiche per la madre.

Nel corso di una serie di esami di genotossicità *in vitro* ed *in vivo*, il paracalcitolo non ha mostrato alcun potenziale genotossico.

Gli studi sulla cancerogenesi nei roditori non hanno indicato rischi particolari per l'uso umano.

Le dosi somministrate e/o le esposizioni sistemiche al paracalcitolo sono risultate lievemente più elevate delle dosi terapeutiche/esposizioni sistemiche.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Contenuto delle capsule

Trigliceridi a catena media

Etanolo

Butilidrossitoluene

#### Involucro delle Capsule:

1 microgrammo

Gelatina

Glicerolo

Acqua

Titanio diossido (E171)

Ossido di ferro Nero (E172)

2 microgrammi

Gelatina

Glicerolo

Acqua

Titanio diossido (E171)

Ossido di ferro Rosso (E172)

Ossido di ferro Giallo (E172)

#### Inchiostro nero:

Glicol propilenico

Ossido di ferro nero (E172)  
Polivinil acetato ftalato  
Macrogol 400  
Idrossido di ammonio

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura con tappo a prova di bambino in polipropilene. Ogni flacone contiene 30 capsule.

Blister in PVC/lamina in fluoropolimero/alluminio contenenti 7 capsule. Ogni confezione contiene 1 o 4 blister confezionati in astucci contenenti 7 o 28 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

AbbVie S.r.l.  
S.R.148 Pontina km 52 snc  
04011 Campoverde di Aprilia (LT)

## **8. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Zemplar "1 Mcg Capsule Molli" 30 Capsule In Flacone Hdpe - AIC n. 036374039  
Zemplar "1 Mcg Capsule Molli" 7 Capsule In Blister Pvc/Fluoropolimero/Al - AIC n. 036374041  
Zemplar "1 Mcg Capsule Molli" 28 Capsule In Blister Pvc/Fluoropolimero/Al - AIC n. 036374054  
Zemplar "2 Mcg Capsule Molli" 30 Capsule In Flacone Hdpe - AIC n. 036374066  
Zemplar "2 Mcg Capsule Molli" 7 Capsule In Blister Pvc/Fluoropolimero/Al - AIC n. 036374078  
Zemplar "2 Mcg Capsule Molli" 28 Capsule In Blister Pvc/Fluoropolimero/Al - AIC n. 036374080

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 18 Giugno 2009

Data del rinnovo più recente: 20 Gennaio 2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco