

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Preotact 100 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile in una penna preriempita.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita contenente una cartuccia contiene 1,61 mg di ormone paratiroideo corrispondenti a 14 dosi.

Dopo la ricostituzione, ogni dose da 71,4 microlitri contiene 100 microgrammi di ormone paratiroideo prodotto in *Escherichia coli* mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

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

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Preotact è indicato per il trattamento dell'osteoporosi in donne in postmenopausa ad alto rischio di fratture (vedere paragrafo 5.1).

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La dose raccomandata di Preotact è 100 microgrammi di ormone paratiroideo somministrati una volta al giorno.

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

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

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

#### Particolari gruppi di pazienti

##### *Insufficienza renale*

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

##### *Insufficienza epatica*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (punteggio totale da 7 a 9 sulla scala di Child-Pugh). Non vi sono dati disponibili in pazienti

con insufficienza epatica grave. Preotact quindi non deve essere usato in pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.3).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Preotact in pazienti al di sotto di 18 anni non sono state studiate. Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Preotact in pazienti pediatrici per il trattamento dell'osteoporosi ad elevato rischio di fratture.

#### *Anziani*

Non è richiesto un aggiustamento della dose basato sull'età (vedere paragrafo 5.2)

#### Modo di somministrazione

La dose viene somministrata per iniezione sottocutanea nell'addome.

Le pazienti devono essere addestrate ad utilizzare le appropriate tecniche di iniezione (vedere paragrafo 6.6). Un manuale per l'utilizzatore è inserito nella scatola per insegnare alle pazienti il corretto uso della penna.

#### *Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale*

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Preotact è controindicato in pazienti

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

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

#### Monitoraggio delle pazienti durante il trattamento

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

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

#### Trattamento di elevati livelli sierici di calcio

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

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

#### Deve essere usata cautela in

##### *Pazienti con preesistente ipercalciuria*

Preotact è stato studiato in pazienti con preesistente ipercalciuria. In queste pazienti vi era una maggiore probabilità che il trattamento con Preotact esacerbasse la loro ipercalciuria di base.

##### *Pazienti con urolitiasi*

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

##### *Pazienti in trattamento con glicosidi cardiaci*

Nei pazienti che ricevono glicosidi cardioattivi è necessario usare cautela a causa del rischio di tossicità da digitale in caso di sviluppo di ipercalcemia (vedere paragrafo 4.5).

#### Durata del trattamento

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

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

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

Sulla base della conoscenza del meccanismo d'azione, l'uso combinato di Preotact e di glicosidi cardioattivi può predisporre le pazienti alla tossicità da digitale in caso di sviluppo di ipercalcemia (vedere paragrafo 4.4).

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

Non vi sono dati disponibili provenienti dall'uso dell'ormone paratiroideo in donne in età fertile, durante la gravidanza e l'allattamento.

Gli studi di tossicità riproduttiva in animali sono incompleti (vedere paragrafo 5.3).

L'ormone paratiroideo non deve essere usato in donne in età fertile, durante la gravidanza o l'allattamento.

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

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

## 4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

La tabella sotto riportata fornisce un sommario globale delle ADR la cui incidenza è almeno 0,5% più elevata nel gruppo trattato con ormone paratiroideo in confronto al placebo. Sono utilizzate le seguenti categorie per ordinare in sequenza le reazioni avverse per frequenza di comparsa: 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 ( $<1/10.000$ ) includendo casi isolati.

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

<i>Comune</i>	
Vomito	2,5
Costipazione	1,8
Dispepsia	1,3
Diarrea	1,0
<i>Non comune</i>	
Dolore addominale	0,8

---

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

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

---

#### **Patologie renali e urinarie**

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

---

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

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

---

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

#### *Anticorpi contro l'ormone paratiroideo*

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

#### **4.9 Sovradosaggio**

##### *Segni e sintomi*

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

##### *Trattamento del sovradosaggio*

Non vi è alcun antidoto specifico per Preotact. Il trattamento di un sospetto sovradosaggio deve comprendere la temporanea interruzione di Preotact, il monitoraggio del calcio sierico, e la implementazione di misure appropriate di carattere supportivo, quali la idratazione. In considerazione

della breve durata della attività farmacologica di Preotact ulteriori misure non dovrebbero essere necessarie.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Calcio-omeostatici, ormoni paratiroidi e analoghi, codice ATC: H05AA03.

#### *Meccanismo di azione*

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

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

#### *Effetti farmacodinamici*

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

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

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

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

#### *Efficacia clinica*

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

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

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

Complessivamente, circa il 19% dei soggetti nell'uno e nell'altro gruppo di trattamento avevano almeno una frattura vertebrale prevalente in condizioni basali. Il punteggio lombare medio T in condizioni basali era approssimativamente -3,0 nell'uno e nell'altro gruppo di trattamento.

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

Preotact ebbero una riduzione pari al 61% del rischio relativo di una nuova frattura vertebrale a 18 mesi in confronto con le pazienti del gruppo placebo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

In condizioni basali 165 donne in totale (69%) avevano un T-score al di sotto di -2,5, e 112 (47%) riferivano almeno una frattura dopo la menopausa.



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

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

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### *Assorbimento*

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

### *Distribuzione*

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

### *Biotrasformazione*

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

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

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

### *Eliminazione*

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

### *Insufficienza epatica*

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

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

#### *Insufficienza renale*

La esposizione totale e il Cmax dell'ormone paratiroideo erano lievemente aumentati (22% e 56% rispettivamente) in un gruppo di 8 pazienti di sesso maschile e 8 di sesso femminile con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina compresa fra i 30 e gli 80 ml/minuto) rispetto a un gruppo comparabile di 16 soggetti con funzionalità renale normale.

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

#### *Anziani*

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

#### *Sesso*

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

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

I dati pre-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, mutagenicità, tossicità sulla fertilità e la riproduzione generale, e tollerabilità locale.

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

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Polvere*

Mannitolo

Acido citrico monoidrato

Cloruro di sodio

Acido cloridrico diluito (per aggiustare il pH)

Sodio idrossido (per aggiustare il pH)

#### *Solvente*

Metacresolo

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

30 mesi

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

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

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non congelare.  
Tenere il prodotto al riparo dalla luce.

Soluzione ricostituita: Conservare in frigorifero (2–8°C). Non congelare. Quando il prodotto è stato ricostituito può essere conservato fuori dal frigorifero al di sotto dei 25°C sino ad un massimo di 7 giorni durante il periodo di utilizzazione di 28 giorni (vedere paragrafo 6.3).

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

Il medicinale è fornito in una penna preriempita contenente una cartuccia.

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

Cartuccia: Vetro tipo I.

Tappo (centrale e terminale): Gomma bromobutilica, grigia.

Capsula di chiusura ghierata (contenente una guarnizione in gomma): alluminio. La guarnizione in gomma è di gomma bromobutilica.

Ogni cartuccia all'interno della siringa preriempita contiene 1,61 mg di ormone paratiroideo e 1,13 ml di solvente (14 dosi).

Preotact è disponibile in confezioni da 2 penne preriempite.

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

Preotact è iniettato attraverso una penna preriempita. Ogni penna deve essere utilizzata solo da una singola paziente. Per ciascuna iniezione deve essere utilizzato un nuovo ago sterile. La penna può essere utilizzata con comuni aghi per penna da iniezione. Il contenuto della cartuccia è ricostituito nella penna. Dopo la ricostituzione il liquido deve essere limpido ed incolore.

**NON AGITARE;** l'agitazione può causare denaturazione del principio attivo.

Preotact non deve essere utilizzato se la soluzione ricostituita è torbida, colorata o contiene particolato. Vedere come utilizzare la penna nel manuale di Istruzioni per l'uso

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

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

NPS Pharma Holdings Limited  
Grand Canal House  
1 Grand Canal Street Upper  
Dublin 4  
Irlanda

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

EU/1/06/339/003

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

*Data della prima autorizzazione:* 24.04.2006

*Data dell'ultimo rinnovo:* 24.04.2011

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

## **ALLEGATO II**

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

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Nycomed Danmark ApS  
Langebjerg 1, 4000 Roskilde  
Danimarca

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

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

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

Non pertinente.

• **ALTRE CONDIZIONI**

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, presentato nel modulo 1.8.1 dell'autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Piano di Gestione del Rischio (Risk Management Plan, RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritti nel piano di farmacovigilanza, come concordato nella versione 03 del RMP presentato nel Modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio, e in qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal comitato per i medicinali per uso umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*).

In accordo con la linea guida del CHMP sui "sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano", il RMP aggiornato deve essere presentato insieme al successivo rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- su richiesta della Agenzia Europea dei Medicinali.

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

Agenzia Italiana del Farmaco