

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Paracalcitolo Teva Italia 1 microgrammo capsule molli

Paracalcitolo Teva Italia 2 microgrammi capsule molli

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula molle contiene 1 microgrammo di paracalcitolo

Ogni capsula molle contiene 2 microgrammi di paracalcitolo

Eccipiente con effetto noto

Ogni capsula molle contiene 1,42 mg di etanolo.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula molle

1 microgrammo: capsula molle di dimensione 3, oblunga, di colore da biancastro a grigio chiaro, opaca, riempita con una soluzione limpida.

2 microgrammi: capsula molle di dimensione 3, ovale, di colore arancione chiaro, opaca, riempita con una soluzione limpida.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Paracalcitolo Teva Italia è indicato per la prevenzione e il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario nei pazienti adulti e pediatrici di età compresa tra i 10 e i 16 anni associato a malattia renale cronica di Stadio 3 e 4.

Paracalcitolo Teva Italia è indicato per la prevenzione e il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario nei pazienti adulti associato a malattia renale cronica di Stadio 5 che sono sottoposti a emodialisi o dialisi peritoneale.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Paracalcitolo Teva Italia deve essere somministrato una volta al giorno, o quotidianamente o tre volte a settimana a giorni alterni.

#### **Dose iniziale**

La dose iniziale deve essere calcolata tenendo conto dei livelli basali del paratormone intatto (iPTH).

<b>Tabella 1. Dose Iniziale</b>
---------------------------------

<b>Livello Basale di iPTH</b>	<b>Dose giornaliera</b>	<b>Dose da assumere tre volte a settimana*</b>
≤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 e non più di frequente.		

## Titolazione della dose

I dosaggi devono essere personalizzati in base ai livelli sierici o plasmatici di iPTH, insieme al monitoraggio del calcio e del fosforo nel siero. La Tabella 2 presenta un esempio di approccio per la titolazione della dose.

<b>Tabella 2. Titolazione della Dose</b>		
<b>Livello di paratormone intatto (iPTH) basale</b>	<b>Aggiustamento della dose a intervalli di 2-4 settimane</b>	
	<b>Dose giornaliera</b>	<b>Dose da assumere tre volte a settimana<sup>1</sup></b>
Uguale o in aumento	Aumentare	Aumentare
Diminuito di < 30%	1 microgrammo	2 microgrammi
Diminuito di ≥ 30%, ≤ 60%	Lasciare invariato	Lasciare invariato
Diminuito di >60%	Diminuire <sup>2</sup>	Diminuire <sup>2</sup>
PTH intatto < 60 pg/ml (7 pmol/l)	1 microgrammo	2 microgrammi
<sup>1</sup> Da somministrare a giorni alterni e non più di frequente.		
<sup>2</sup> Se un paziente sta assumendo la dose più bassa del farmaco nel regime giornaliero o con frequenza di tre volte a settimana, ed è necessaria una riduzione della dose, è possibile ridurre la frequenza del dosaggio.		

Dopo l'inizio del trattamento e durante i periodi di titolazione della dose, i livelli sierici di calcio devono essere monitorati con attenzione. Se si osserva 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>), la dose di farmaci chelanti il fosforo a base di calcio deve essere ridotta o sospesa.

In alternativa, la dose di Paracalcitolo Teva Italia può essere ridotta o temporaneamente sospesa. In caso di sospensione, la somministrazione del farmaco deve essere ripresa a un dosaggio inferiore, quando i livelli di calcio sierico e il prodotto calcio-fosfato rientrano nel range di riferimento.

## **Insufficienza Renale Cronica (CKD), Stadio 5**

Paracalcitolo Teva Italia deve essere somministrato tre volte a settimana a giorni alterni.

## **Dose iniziale**

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

### **Titolazione della dose**

Il dosaggio successivo dovrà essere personalizzato e basato sui livelli di iPTH, calcio e fosforo nel siero. Una titolazione della dose di paracalcitolo in capsule consigliata si basa sulla formula seguente:

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

OPPURE

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

I livelli di calcio e fosforo nel siero devono essere attentamente monitorati dopo la dose iniziale, durante i periodi di titolazione della dose, e con la somministrazione concomitante di forti inibitori di P450 3A. Se si osservano livelli elevati di calcio nel siero o un elevato prodotto calcio-fosforo e il paziente è in trattamento con un chelante del fosfato a base di calcio, la dose del chelante deve essere diminuita o sospesa, o il paziente deve passare al trattamento con un chelante del fosfato non a base di calcio.

Se il livello di calcio sierico è  $>11,0$  mg/dl ( $2,8$  mmol/l) o il prodotto calcio-fosforo è  $>70$  mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> ( $5,6$  mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>) o iPTH  $\leq 150$  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)]. Se è necessario un ulteriore aggiustamento, la dose di paracalcitolo capsule deve essere ridotta o sospesa fino alla normalizzazione di questi parametri.

A mano a mano che il livello di iPTH si avvicina al range di riferimento, (150-300 pg/ml), possono essere necessari piccoli aggiustamenti personalizzati della dose per ottenere un livello stabile di iPTH. In situazioni in cui il monitoraggio di iPTH, Ca o P avviene meno frequentemente di una volta a settimana, può essere giustificato un rapporto più ridotto fra dose iniziale/titolazione della dose.

### **Popolazioni speciali**

#### *Compromissione epatica*

L'adeguamento della dose non è richiesto nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata.

Non vi sono esperienze in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafo 5.2).

#### *Trapianto renale*

I pazienti sottoposti a trapianto renale con insufficienza renale cronica di 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 titolazione della dose per i pazienti che hanno subito un trapianto renale con insufficienza renale cronica di Stadio 3 e 4 e iperparatiroidismo secondario sono

uguali a quelle dei pazienti con semplice insufficienza renale cronica di Stadio 3 e 4 e iperparatiroidismo secondario. I livelli sierici di calcio e fosforo devono essere monitorati attentamente dopo l'inizio del trattamento, durante il periodo di titolazione della dose e durante la co-somministrazione di forti inibitori del citocromo P450 3A.

#### *Popolazione pediatrica*

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

#### Insufficienza renale cronica (CKD) di Stadio 3 e 4 (età compresa tra 10 e 16 anni)

#### *Dosaggio iniziale*

La dose iniziale raccomandata di paracalcitolo capsule è di 1 microgrammo somministrato tre volte a settimana, con una frequenza non superiore a quella di un giorno sì e uno no.

#### *Aggiustamento della dose*

La dose dovrebbe essere personalizzata 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 paricalcitololo 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) di Stadio 5

L'efficacia di paracalcitolo in bambini con CKD allo Stadio 5 non è stata stabilita.

#### *Anziani*

Non sono state osservate differenze complessive di sicurezza ed efficacia tra pazienti anziani (65-75 anni) e pazienti più giovani, ma non si può escludere una maggiore sensibilità in alcuni soggetti anziani.

#### Modo di somministrazione

Da assumere per via orale. Paracalcitolo Teva Italia può essere assunto con o senza cibo.

### **4.3 Controindicazioni**

Il paracalcitolo non deve essere somministrato a pazienti che presentano tossicità alla vitamina D, ipercalcemia o ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel 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 valori fisiologici di riferimento adeguati, è necessario effettuare un attento monitoraggio dei pazienti ed eseguire una titolazione individuale della dose.

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

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-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 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 pre-dializzati, il paracalcitolo, come altri attivatori del recettore della vitamina D, può incrementare il livello di creatinina nel siero (e pertanto diminuire la VFG stimata [eVFG]) senza alterare la velocità di filtrazione glomerulare (VFG) effettiva.

Si deve procedere con la massima cautela se il paracalcitolo viene somministrato in concomitanza con ketoconazolo (vedere paragrafo 4.5).

## Eccipienti

### *Etanolo*

La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

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

Il ketoconazolo è un noto inibitore non specifico di vari enzimi del citocromo P450.

I dati disponibili *in vivo* ed *in vitro* suggeriscono che il ketoconazolo possa interagire con gli enzimi responsabili del metabolismo del paracalcitolo e di altri analoghi della vitamina D. Quando si somministra il paracalcitolo in concomitanza con ketoconazolo, si deve usare cautela. In soggetti sani è stato studiato l'effetto di dosi multiple di ketoconazolo, somministrato in dosi pari a 200 mg, due volte al giorno (BID) per 5 giorni, sulla farmacocinetica delle capsule di 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 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<sub>∞</sub> del paracalcitolo, dovuto all'interazione farmacologica con il ketoconazolo, possa essere superiore al doppio.

Non sono stati condotti studi di interazione specifici. La tossicità indotta dalla digitale risulta potenziata dall'ipercalcemia imputabile a qualsiasi causa, quindi si deve usare cautela in caso di pazienti sottoposti a terapia con il paracalcitolo che devono assumere in concomitanza anche la digitale.

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 Calcio-fosforo (vedere paragrafo 4.4).

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

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

I preparati a base di alluminio (ad esempio, antiacidi, chelanti del fosfato) non devono essere somministrati in concomitanza a preparati 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 alterano l'assorbimento intestinale di vitamine liposolubili, come ad esempio colestiramina, possono interferire con l'assorbimento di Paracalcitolo Teva Italia capsule.

## **4.6 Gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non esistono dati adeguati sull'uso del paracalcitolo in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale legato all'uso umano non è noto, pertanto paracalcitolo non deve essere usato se non è strettamente necessario.

### Allattamento

Non è noto se paracalcitolo venga escreto nel latte materno. Studi condotti su animali hanno dimostrato che il paracalcitolo o i suoi metaboliti vengono escreti in piccole quantità nel latte materno. La decisione in merito al proseguimento o alla sospensione dell'allattamento al seno, o al proseguimento o alla sospensione della terapia con Paracalcitolo Teva Italia deve prendere in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno del neonato e il beneficio della terapia con Paracalcitolo Teva Italia per la donna.

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

Paracalcitolo Teva Italia altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di paracalcitolo capsule è stata valutata in tre studi clinici multicentrici, in doppio cieco, controllati con placebo della durata di 24 settimane a cui hanno partecipato 220 pazienti adulti affetti da insufficienza renale cronica di Stadio 3 e 4 e in uno studio clinico multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo della durata di 12 settimane a cui hanno partecipato 88 pazienti adulti affetti da insufficienza renale cronica di Stadio 5. Inoltre, durante l'esperienza post-marketing con le capsule di paracalcitolo sono stati effettuati tre ulteriori studi e dati di esperienza in pazienti pediatrici da due studi. Le reazioni avverse più comunemente segnalate nei pazienti trattati con il paracalcitolo sono ipercalcemia e aumento di prodotto calcio-fosfato.

Negli studi clinici relativi allo Stadio 3/4 e allo Stadio 5, l'incidenza di ipercalcemia è stata del 2% per paracalcitolo (3/167) rispetto allo 0% per il placebo (0/137) e il prodotto calcio-fosfato elevato è stato dell'11% per paracalcitolo (19/167) rispetto al 6% per il placebo (8/137).

### Elenco tabulato delle reazioni avverse

Tutti le reazioni avverse associate con paracalcitolo sono elencate nella Tabella 3 in base alla Classificazione sistemica organica secondo MedDRA ed alla frequenza. Sono stati utilizzati i seguenti gruppi di frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 3. Reazioni Avverse riportate con paracalcitolo negli Studi Clinici e dall'Esperienza Post-Marketing**

<b>Classificazione sistemica organica</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	Iparatiroidismo
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, stipsi, diarrea, bocca secca, malattia da reflusso gastroesofageo, nausea, vomito
Patologie della cute e	Non comune	Acne, prurito, eruzione

del tessuto sottocutaneo		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 generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	Astenia, malessere, edema periferico, dolore
Esami diagnostici	Comune	Aumento di prodotto calcio-fosfato
	Non comune	Creatinina ematica aumentata <sup>†</sup> , valori degli enzimi epatici anomali

\* Le frequenze per le reazioni avverse osservate durante l'esperienza post-marketing non possono essere stimate e sono state riportate come "Non nota".

<sup>†</sup> Questa reazione avversa è stata osservata negli studi in pazienti pre-dialisi (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 [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

### **4.9 Sovradosaggio**

La somministrazione di dosi eccessive di Paracalcitolo Teva Italia capsule può causare ipercalcemia, ipercalcemia, iperfosfatemia ed eccessiva soppressione del paratormone. Un'assunzione di dosi elevate di calcio e fosfato in concomitanza con Paracalcitolo Teva Italia capsule può condurre a esiti anomali simili.

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 dialisi peritoneale con dializzato privo di calcio, in base a quanto ritenuto opportuno.



Segni e sintomi di intossicazione da Vitamina D associata a ipercalcemia includono:

Precoci: debolezza, cefalea, sonnolenza, nausea, vomito, secchezza della bocca, costipazione, dolori muscolari, dolori ossei e gusto metallico

Tardivi: anoressia, perdita di peso, congiuntivite (calcificata), pancreatite, fotofobia, rinorrea, prurito, ipertermia, diminuzione della libido, aumento dei livelli di azoto ureico ematico, ipercolesterolemia, aumento dei livelli di AST e ALT, calcificazione ectopica, ipertensione, aritmie cardiache, sonnolenza, decesso e in rari casi, psicosi conclamata.

I livelli di calcio nel siero devono essere monitorati di frequente, fino a quando si riscontra la normalizzazione.

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Altri agenti anti-paratiroidei – codice ATC: H05BX02.

#### **Meccanismo d'azione**

Il paracalcitolo è una forma sintetica, biologicamente attiva della vitamina D, analogo del calcitriolo, con modificazioni della catena laterale (D<sub>2</sub>) e dell'anello A (19-nor). A differenza del calcitriolo, il paracalcitolo è un attivatore selettivo del recettore della vitamina D (VDR). Il paracalcitolo stimola selettivamente il recettore della vitamina D presente a livello delle ghiandole paratiroidee senza provocare un aumento del recettore della Vitamina D a livello intestinale e risulta meno attivo sul riassorbimento osseo. Il paracalcitolo, inoltre, stimola il recettore sensibile al calcio a livello delle ghiandole paratiroidee. Di conseguenza, il paracalcitolo riduce i livelli di paratormone (PTH) inibendo la proliferazione delle paratiroidi e diminuendo la sintesi e la secrezione di paratormone, con un impatto minimo sui livelli di calcio e fosforo; inoltre, il paracalcitolo può agire direttamente sugli osteoblasti per preservare il volume osseo e migliorare le superfici di mineralizzazione.

#### **Efficacia clinica**

##### Insufficienza Renale Cronica di Stadio 3-4

##### *Studi pilota in pazienti adulti*

L'endpoint di efficacia primario di almeno due riduzioni consecutive  $\geq 30\%$  rispetto al valore basale di iPTH è stato ottenuto dal 91% dei pazienti trattati con paracalcitolo capsule e dal 13% dei pazienti trattati con placebo ( $p < 0,001$ ). La fosfatasi alcalina osteo-specifica sierica e l'osteocalcina sierica erano significativamente ridotte ( $p < 0,001$ ) nei pazienti trattati con paracalcitolo

capsule rispetto ai pazienti trattati con placebo, e questo esito è associato a una correzione dell'elevato turnover osseo dovuto a iperparatiroidismo secondario. Non è stato rilevato peggioramento dei parametri di funzionalità renale della velocità di filtrazione glomerulare stimata (tramite la formula MDRD) e della creatinina sierica nei pazienti trattati con paracalcitolo capsule, rispetto ai pazienti trattati con placebo. Un numero significativamente superiore di pazienti trattati con Paracalcitolo capsule ha manifestato una diminuzione dei livelli di proteinuria, in base alla misurazione con dipstick semiquantitativo, 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 CKD 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 hanno 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**

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

<b>Fase in aperto</b>		
Placebo verso Paricalcitololo	7/16 (43,8%)	6/16 (37,5%)
Paricalcitololo verso Paricalcitololo	5/13 (38,5%)	2/13 (15,4%)
* CKD Stadio 3: da 35 a 69 pg/ml; CKD Stadio 4: da 70 a 110 pg/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 significativa inter-gruppo.

### Insufficienza Renale Cronica di Stadio 5

#### *Studi pilota in pazienti adulti*

L'endpoint di efficacia primario di almeno due riduzioni consecutive  $\geq 30\%$  rispetto al valore basale di iPTH è stato ottenuto dal 88% dei pazienti trattati con paracalcitololo capsule e dal 13% dei pazienti trattati con placebo (p < 0,001).

#### *Dati clinici pediatrici relativi a Paracalcitololo soluzione per iniezione (Somministrazione endovenosa, IV)*

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Il paracalcitolo viene ben assorbito. Nei soggetti adulti sani, in seguito a somministrazione orale di paracalcitolo in dosi di 0,24 microgrammi/kg, la biodisponibilità assoluta media è risultata all'incirca 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 concentrazione-tempo ( $AUC_{0-\infty}$ ) è risultata pari a 5,25 ng•h/ml (12,60 pmol•h/ml). La biodisponibilità assoluta media di paracalcitolo nei pazienti sottoposti ad emodialisi (HD) e dialisi peritoneale (PD) è rispettivamente pari al 79% e all'86%, con un limite massimo dell'intervallo di confidenza al 95% rispettivamente di 93% e 112%. Uno studio di interazione alimentare condotto su soggetti sani ha indicato che la  $C_{max}$  e la  $AUC_{0-\infty}$  restano invariate quando paracalcitolo viene somministrato contemporaneamente a un pasto ad elevato contenuto lipidico rispetto alla somministrazione a digiuno. Perciò le capsule di Paracalcitolo possono essere somministrate indipendentemente dall'assunzione di cibo.

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

### Distribuzione

Il paracalcitolo è altamente legato alle proteine plasmatiche (> 99%). Il rapporto tra il paracalcitolo ematico e la concentrazione di paracalcitolo nel plasma era in media pari a 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 la quantità di farmaco associata alle cellule ematiche è molto ridotta. Il volume di distribuzione medio apparente in seguito alla somministrazione di una dose di 0,24 microgrammi/kg di paracalcitolo in soggetti adulti sani era pari a 34 litri.

### Biotrasformazione

In seguito alla somministrazione orale di una dose di 0,48 microgrammi/kg di  $^3H$ -paracalcitolo, il farmaco precursore è stato estensivamente metabolizzato, solo il 2% della dose eliminata è stata ritrovata intatta nelle feci, e non sono state riscontrate tracce del farmaco precursore nelle urine. Circa il 70% della radioattività è stata eliminata nelle feci e il 18% è stata ritrovata nelle urine. La maggior parte dell'esposizione sistemica è dovuta al farmaco precursore. Nel plasma umano sono stati individuati due metaboliti minori di paracalcitolo. 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 rispetto a paracalcitolo in un modello di ratto *in vivo* di soppressione di PTH.

I dati *in vitro* suggeriscono che paracalcitolo è metabolizzato da diversi enzimi epatici e non-epatici compresi CYP24 mitocondriale, CYP3A4 e UGT1A4. I metaboliti identificati includono il prodotto della 24(R)-idrossilazione, così come della 24,26- e 24,28-diidrossilazione e delle glucuronidazione diretta.

### Eliminazione

Il paracalcitolo è eliminato principalmente attraverso l'escrezione epatobiliare.

Nei soggetti sani, l'emivita media di eliminazione di paracalcitolo è pari a cinque-sette ore nell'intervallo di dosaggio studiato, compreso tra 0,06 e 0,48 microgrammi/kg. Il grado di accumulo risultava coerente con l'emivita e la frequenza di dosaggio. La procedura di emodialisi non produce essenzialmente alcun effetto sull'eliminazione di paracalcitolo.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

La farmacocinetica di paracalcitolo non è stata studiata in pazienti di età superiore a 65 anni.

#### *Pediatrici*

La farmacocinetica di una singola dose di paracalcitolo 3 microgrammi è stata valutata in pazienti pediatrici affetti da CKD allo Stadio 3 (n=6) e allo Stadio 4 (n=6) con età compresa tra i 10 e i 16 anni. Nei pazienti pediatrici affetti da CKD allo Stadio 3, la C<sub>max</sub> è risultata pari a 0,12 ± 0,06 ng/ml e l'AUC<sub>0-∞</sub> è risultata pari a 2,63 ± 0,76 ng•h/ml. Nei pazienti pediatrici affetti da CKD allo Stadio 4, la C<sub>max</sub> è risultata pari a 0,14 ± 0,05 ng/ml e l'AUC<sub>0-∞</sub> è risultata pari a 3,12 ± 0,91 ng•h/ml. Il t<sub>1/2</sub> del paracalcitolo nei pazienti pediatrici affetti da CKD allo Stadio 3 e 4 è risultato rispettivamente pari a 13,3 ± 4,3 ore e 15,2 ± 4,4 ore.

I valori della C<sub>max</sub>, dell'AUC e del t<sub>1/2</sub> del paracalcitolo sono risultati simili tra i pazienti pediatrici con età compresa tra 10 e 16 anni affetti da CKD allo Stadio 3 e 4.

#### *Genere*

La farmacocinetica di paracalcitolo, in seguito a somministrazioni di dosi singole comprese nell'intervallo di dosaggio tra 0,06 e 0,48 microgrammi/kg è risultata indipendente dal sesso di appartenenza.

#### *Compromissione epatica*

In uno studio condotto con paracalcitolo somministrato per via endovenosa, la disponibilità di paracalcitolo (0,24 microgrammi/kg) è stata messa a confronto in pazienti con compromissione epatica lieve (n = 5) e moderata (n = 5) (in conformità con il metodo Child-Pugh) e soggetti con funzione epatica normale (n = 10). La farmacocinetica di paracalcitolo non legato risultava simile nell'arco dell'intervallo di funzione epatica valutato in questo studio. Non è richiesto alcun adeguamento della dose nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Non è stato valutato l'effetto della compromissione epatica grave sulla farmacocinetica di paracalcitolo.

#### *Compromissione renale*

La farmacocinetica di paracalcitolo in seguito alla somministrazione di una dose singola è stata valutata in pazienti con insufficienza renale cronica (CKD) di Stadio 3 o compromissione renale moderata (n = 15, GFR = da 36,9 a 59,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), CKD di Stadio 4 o compromissione renale grave (n = 14, GFR = da 13,1 a 29,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), e CKD di stadio 5 o malattia renale in stadio terminale [n = 14 in emodialisi (HD) e n = 8 in dialisi peritoneale (PD)]. Analogamente a 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, endogeno, il danno renale influiva in modo rilevante sulla farmacocinetica di paracalcitolo, come illustrato nella Tabella 4. Rispetto ai risultati ottenuti nei soggetti sani, i pazienti con CKD di Stadio 3, 4 e 5 evidenziavano una diminuzione di CL/F e un aumento dell'emivita.

**Tabella 5. Confronto tra i Parametri Farmacocinetici Medi  $\pm$  SD in pazienti affetti da Compromissione renale in diversi stadi rispetto a Soggetti Sani**

Parametro Farmacocinetico	Soggetti Sani	Insufficienza Renale Cronica di Stadio 3	Insufficienza Renale Cronica di Stadio 4	Insufficienza Renale Cronica di 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 <sub>1/2</sub> [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 $\pm$ 0,01	0,06 $\pm$ 0,01	0,07 $\pm$ 0,02	0,09 $\pm$ 0,04	0,13 $\pm$ 0,08
* Misurato alla concentrazione di paracalcitolo 15 nM.					

In seguito alla somministrazione orale di paracalcitolo in capsule il profilo farmacocinetico di paracalcitolo per insufficienza renale cronica di Stadio da 3 a 5 risultava paragonabile. Pertanto, non sono necessari particolari aggiustamenti del dosaggio diversi da quelli 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 includevano 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.

È stato osservato che il paracalcitolo non influenza negativamente la fertilità dei ratti e che non ci sono evidenze di attività teratogena né nei ratti né nei conigli. Dosi elevate di altri preparati a base di vitamina D assunti nel corso della gravidanza negli animali hanno indotto teratogenesi. È 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 sulla tossicità genetica *in vitro* e *in vivo*, è stato evidenziato che il paracalcitolo non possiede alcuna tossicità genetica potenziale.

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 della capsula:

Trigliceridi a media catena  
Etanolo, anidro  
Butilidrossitoluene (E321)

Involucro della capsula:

**1 microgrammo:**

Gelatina  
Glicerolo  
Acqua depurata  
Titanio diossido (E171)  
Ferro Ossido Nero (E172)  
Ferro Ossido Giallo (E172)

**2 microgrammi:**

Gelatina  
Glicerolo  
Acqua depurata  
Titanio diossido (E171)  
Ferro ossido nero (E172)  
Ferro ossido giallo (E172)  
Ferro ossido rosso (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

Da usarsi entro 10 settimane dalla prima apertura del flacone.

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

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

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

Capsule in flacone HDPE con tappo a vite in polipropilene con essicante inserito contenente 28 o 30 capsule molli.

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**

Teva Italia S.r.l.  
Piazzale Luigi Cadorna, 4  
20123 Milano  
Italia

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

043129042 - "1 MICROGRAMMO CAPSULE MOLLI" 30 CAPSULE IN CONTENITORE HDPE

043129093- "1 MICROGRAMMO CAPSULE MOLLI" 28 CAPSULE IN CONTENITORE HDPE

043129081 - "2 MICROGRAMMI CAPSULE MOLLI" 30 CAPSULE IN CONTENITORE HDPE

043129105 - "2 MICROGRAMMI CAPSULE MOLLI" 28 CAPSULE IN CONTENITORE HDPE

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

Data della prima autorizzazione: 09 gennaio 2015

Data del rinnovo più recente: 09 dicembre 2017

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**