

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

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Natpar 25 microgrammi/dose polvere e solvente per soluzione iniettabile  
Natpar 50 microgrammi/dose polvere e solvente per soluzione iniettabile  
Natpar 75 microgrammi/dose polvere e solvente per soluzione iniettabile  
Natpar 100 microgrammi/dose polvere e solvente per soluzione iniettabile

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Natpar 25 microgrammi

Dopo la ricostituzione ogni dose contiene 25 microgrammi di paratormone (rDNA)\* in 71,4 microlitri di soluzione.

Ogni cartuccia contiene 350 microgrammi di paratormone (rDNA).

### Natpar 50 microgrammi

Dopo la ricostituzione ogni dose contiene 50 microgrammi di paratormone (rDNA) in 71,4 microlitri di soluzione.

Ogni cartuccia contiene 700 microgrammi di paratormone (rDNA).

### Natpar 75 microgrammi

Dopo la ricostituzione ogni dose contiene 75 microgrammi di paratormone (rDNA) in 71,4 microlitri di soluzione.

Ogni cartuccia contiene 1050 microgrammi di paratormone (rDNA).

### Natpar 100 microgrammi

Dopo la ricostituzione ogni dose contiene 100 microgrammi di paratormone (rDNA) in 71,4 microlitri di soluzione.

Ogni cartuccia contiene 1400 microgrammi di paratormone (rDNA).

\*Il paratormone (rDNA), prodotto in *E. coli* con la tecnologia del DNA ricombinante, è identico alla sequenza di 84 amminoacidi del paratormone umano endogeno.

### Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni dose contiene 0,32 mg di sodio.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

La polvere è di colore bianco e il solvente è una soluzione limpida e incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Natpar è indicato come trattamento aggiuntivo in pazienti adulti affetti da ipoparatiroidismo cronico non adeguatamente controllato con la sola terapia standard.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Generale

Il trattamento deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico o altro operatore sanitario qualificato esperto nella gestione dei pazienti affetti da ipoparatiroidismo.

Il trattamento con Natpar è finalizzato al controllo della calcemia e alla riduzione dei sintomi (vedere anche paragrafo 4.4). Le misure di ottimizzazione dei parametri del metabolismo del calcio-fosfato devono essere conformi alle linee guida terapeutiche correnti per il trattamento dell'ipoparatiroidismo.

Prima di iniziare il trattamento con Natpar e nel corso del trattamento:

- Verificare che il paziente abbia riserve sufficienti di 25-OH vitamina D.
- Verificare che il valore del magnesio sierico sia compreso nell'intervallo di riferimento.

### Posologia

#### Inizio della terapia con Natpar

1. Iniziare il trattamento con 50 microgrammi una volta al giorno mediante iniezione sottocutanea nella coscia (alternando ogni giorno la coscia). In presenza di livelli pre-dose di calcio sierico  $>2,25$  mmol/L è possibile prendere in considerazione una dose iniziale di 25 microgrammi.
2. Nei pazienti che assumono una forma attiva della vitamina D, la dose di quest'ultima deve essere ridotta del 50% se il livello pre-dose di calcio sierico è superiore a 1,87 mmol/L.
3. Nei pazienti che assumono integratori di calcio, la dose dell'integratore resta invariata.
4. Misurare la concentrazione sierica pre-dose di calcio entro 2-5 giorni. Se il valore è inferiore a 1,87 mmol/L o superiore a 2,55 mmol/L, questa misurazione deve essere ripetuta il giorno seguente.
5. Aggiustare la dose della forma attiva della vitamina D o dell'integratore di calcio oppure entrambi sulla base del calcio sierico e della valutazione clinica (per esempio, segni e sintomi di ipo- o ipercalcemia). Gli aggiustamenti consigliati della dose di Natpar, della forma attiva della vitamina D e degli integratori di calcio sulla base del calcio sierico sono riportati di seguito:

Livello sierico pre-dose di calcio	Aggiustare in primo luogo	Aggiustare in secondo luogo	Aggiustare in terzo luogo
	Natpar	Forme attive della vitamina D	Integratore di calcio
<b>Al di sopra</b> del limite superiore del valore normale (upper limit of normal, ULN) (2,55 mmol/L)*	Prendere in considerazione una riduzione della dose o l'interruzione del trattamento con Natpar e rivalutare sulla base di una misurazione del livello sierico di calcio	Ridurre o interrompere**	Ridurre
Superiore a 2,25 mmol/L e <b>inferiore</b> al limite superiore del valore normale (2,55 mmol/L)*	Prendere in considerazione una riduzione	Ridurre o interrompere**	Non sono necessarie modifiche o riduzioni se l'assunzione della forma attiva della vitamina D è già stata interrotta prima di questo passaggio di titolazione
Inferiore o uguale a 2,25 mmol/L e <b>superiore a 2 mmol/L</b>	Nessuna modifica	Nessuna modifica	Nessuna modifica
Inferiore a 2 mmol/L	Prendere in considerazione un aumento dopo almeno 2-4 settimane a una dose stabile	Aumentare	Aumentare

\*Il valore di ULN può variare a seconda del laboratorio  
\*\*Interrompere nei pazienti trattati con la dose minima disponibile

6. Ripetere i passaggi 4 e 5 fino a portare la concentrazione sierica target di calcio pre-dose nell'intervallo compreso tra 2,0-2,25 mmol/L e fino a interrompere la forma attiva della vitamina D e ad avere una supplementazione di calcio sufficiente a soddisfare il fabbisogno giornaliero.

#### Aggiustamenti della dose di Natpar dopo il periodo di inizio della terapia

Durante la titolazione occorre monitorare la concentrazione sierica di calcio (vedere paragrafo 4.4).

La dose di Natpar può essere aumentata con incrementi di circa 25 microgrammi ogni 2-4 settimane circa, fino a una dose giornaliera massima di 100 microgrammi. In qualsiasi momento può essere effettuata una titolazione verso il basso fino a una dose minima di 25 microgrammi.

Si raccomanda di misurare la calcemia sierica corretta per i valori di albumina nelle 8-12 ore successive alla somministrazione di Natpar. Se il calcio sierico post-dose è >ULN, occorre innanzitutto ridurre la dose della forma attiva della vitamina D e degli integratori di calcio monitorando i parametri. Occorre ripetere le misurazioni pre- e post-dose dei livelli sierici di calcio e confermare che siano comprese entro un intervallo accettabile prima di prendere in considerazione un aumento della dose di Natpar. Se il livello post-dose di calcio sierico continua a essere >ULN, occorre ridurre ulteriormente o interrompere la supplementazione di calcio orale (vedere anche la tabella degli aggiustamenti al paragrafo *Inizio della terapia con Natpar*).

A qualsiasi dose di Natpar, se la calcemia sierica post-dose corretta per i valori di albumina risulta superiore all'ULN e la somministrazione di tutte le forme attive della vitamina D e di calcio orale è stata sospesa, o qualora siano presenti sintomi indicativi di ipercalcemia, occorre ridurre la dose di Natpar (vedere paragrafo 4.4).

#### Dose dimenticata

Qualora venga saltata una dose, Natpar deve essere somministrato non appena ragionevolmente possibile e devono essere assunte fonti esogene aggiuntive di calcio e/o la forma attiva della vitamina D, a seconda dei sintomi di ipocalcemia.

#### Interruzione o sospensione del trattamento

L'interruzione o la sospensione improvvisa del trattamento con Natpar può provocare un episodio di grave ipocalcemia. L'interruzione temporanea o permanente del trattamento con Natpar deve essere accompagnata dal monitoraggio dei livelli sierici di calcio e dall'aggiustamento, al bisogno, del calcio e/o della forma attiva della vitamina D esogeni (vedere paragrafo 4.4).

#### Popolazioni particolari

##### *Anziani*

Vedere paragrafo 5.2.

##### *Compromissione renale*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina da 30 a 80 mL/min). Non ci sono dati disponibili nei pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafo 4.4).

##### *Compromissione epatica*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (punteggio totale da 7-9 sulla scala di Child-Pugh). Non ci sono dati disponibili nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.4).

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Natpar nei bambini al di sotto di 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Natpar è adatto per l'auto-somministrazione. I pazienti devono essere addestrati sulla tecnica di iniezione appropriata da parte del medico prescrittore o dell'infermiere, in particolare durante l'uso iniziale.

Ogni dose deve essere somministrata mediante iniezione sottocutanea nella coscia una volta al giorno, alternando la coscia destra e la sinistra.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione e per l'utilizzo dell'iniettore a penna, vedere paragrafo 6.6 e le istruzioni fornite con il foglio illustrativo.

Natpar non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare.

### **4.3 Controindicazioni**

Natpar è controindicato in pazienti:

- con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- attualmente in trattamento o precedentemente trattati con radioterapia allo scheletro
- con neoplasie maligne a carico dello scheletro o metastasi ossee
- ad aumentato rischio basale di osteosarcoma come i pazienti con malattia ossea di Paget o disturbi ereditari
- con innalzamenti inspiegati della fosfatasi alcalina ossea
- con pseudoipoparatiroidismo.

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

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Il trattamento con Natpar è finalizzato a raggiungere una concentrazione pre-dose di calcio sierico di 2,0-2,25 mmol/L e una concentrazione post-dose a 8-12 ore <2,55 mmol/L.

#### Monitoraggio dei pazienti durante il trattamento

Durante il trattamento con Natpar occorre monitorare i livelli pre-dose di calcio sierico, e in alcuni casi anche quelli post-dose (vedere paragrafo 4.2). Nell'ambito di uno studio clinico multicentrico, i valori di calcio sierico corretti per l'albumina (ACSC) a 6-10 ore post-dose sono risultati mediamente di 0,25 mmol/L superiori ai valori pre-dose, con un aumento massimo osservato di 0,7 mmol/L. In caso di ipercalcemia post-dose, è possibile che sia necessario ridurre le dosi di calcio, vitamina D o Natpar, anche in presenza di concentrazioni di calcio pre-dose accettabili (vedere paragrafo 4.2).

#### Ipercalcemia

Durante gli studi clinici con Natpar è stata osservata ipercalcemia. L'ipercalcemia si è comunemente manifestata durante il periodo di titolazione, durante il quale veniva effettuato l'aggiustamento delle dosi di calcio orale, della forma attiva della vitamina D e di Natpar. L'ipercalcemia può essere minimizzata attenendosi alla posologia raccomandata, monitorando i dati dei pazienti e chiedendo loro di riferire eventuali sintomi di ipercalcemia. In caso di grave ipercalcemia (>3,0 mmol/L o valori al di sopra del limite superiore del valore normale accompagnati da sintomi), occorre prendere in considerazione la possibilità di ricorrere all'idratazione e alla sospensione temporanea di Natpar, del calcio e della forma attiva della vitamina D fino alla normalizzazione del calcio sierico, per poi eventualmente riprendere il trattamento con Natpar, calcio e forma attiva della vitamina D a dosi inferiori (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

#### Ipocalcemia

L'ipocalcemia, una manifestazione clinica comune dell'ipoparatiroidismo, è stata osservata durante gli studi clinici con Natpar. La maggior parte degli eventi di ipocalcemia verificatisi negli studi clinici è stata di gravità da lieve a moderata. Pazienti che assumevano Natpar nella fase post-marketing hanno

riferito casi di ipocalcemia sintomatica, compresi eventi comportanti crisi convulsive. Il rischio di ipocalcemia grave è maggiore dopo la sospensione, la dimenticanza o l'interruzione improvvisa di Natpar, ma può verificarsi in qualsiasi momento. L'interruzione temporanea o permanente del trattamento con Natpar deve essere accompagnata dal monitoraggio dei livelli sierici di calcio e dall'aumento del calcio e/o della forma attiva della vitamina D esogeni secondo necessità. L'ipocalcemia può essere minimizzata attenendosi alla posologia raccomandata, monitorando i dati dei pazienti e chiedendo loro di riferire eventuali sintomi di ipocalcemia (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

#### Uso concomitante con glicosidi cardiaci

L'ipercalcemia, indipendentemente dalla causa sottostante, può predisporre a tossicità da digitale. Nei pazienti trattati con Natpar in concomitanza con glicosidi cardiaci (come digossina o digitossina), occorre monitorare i livelli sierici di calcio e dei glicosidi cardiaci e verificare la presenza di eventuali segni e sintomi di tossicità da digitale (vedere paragrafo 4.5).

#### Malattia renale o epatica severa

Natpar deve essere usato con cautela in pazienti con malattia renale o epatica severa poiché questi soggetti non sono stati valutati nell'ambito di studi clinici.

#### Uso nei giovani adulti

Natpar deve essere usato con cautela in giovani adulti con epifisi aperte poiché questi pazienti possono essere ad aumentato rischio di osteosarcoma (vedere paragrafo 4.3).

#### Uso nei pazienti anziani

Studi clinici su Natpar non hanno incluso un numero di soggetti di età  $\geq 65$  anni sufficiente per determinare se la risposta di questi soggetti differisca da quella dei soggetti più giovani.

#### Tachifilassi

L'effetto di innalzamento del calcio di Natpar può diminuire nel tempo in alcuni pazienti. La risposta della concentrazione sierica di calcio alla somministrazione di Natpar deve essere monitorata a intervalli regolari per rilevare questo fenomeno, prendendo in considerazione la diagnosi di tachifilassi.

Qualora la concentrazione sierica di 25-OH vitamina D sia bassa, una supplementazione appropriata potrebbe ripristinare la risposta del calcio sierico a Natpar (vedere paragrafo 4.2).

#### Urolitiasi

Natpar non è stato studiato in pazienti con urolitiasi. Natpar deve essere usato con cautela nei pazienti con urolitiasi attiva o recente a causa della potenziale capacità di riaccutizzare questa condizione.

#### Ipersensibilità

Nella fase post-marketing sono state segnalate reazioni da ipersensibilità in pazienti che assumevano Natpar. Le reazioni da ipersensibilità possono includere anafilassi, dispnea, angioedema, orticaria, eruzione cutanea, ecc. Se si manifestano segni o sintomi di reazione da ipersensibilità grave, il trattamento con Natpar deve essere interrotto e la reazione da ipersensibilità deve essere trattata con la terapia standard. I pazienti devono essere monitorati fino alla risoluzione dei segni e sintomi (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). Se si sospende l'assunzione di Natpar, è necessario monitorare l'ipocalcemia (vedere paragrafo 4.2).

#### Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

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

I livelli sierici di calcio alterano gli effetti inotropici dei glicosidi cardiaci. L'uso combinato di Natpar e di glicosidi cardiaci (per es. digossina o digitossina) può predisporre i pazienti a tossicità da digitale

qualora insorga ipercalcemia. Non sono stati effettuati studi di interazione tra Natpar e i glicosidi cardiaci (vedere paragrafo 4.4).

Quando si somministrano medicinali che influiscono sui livelli sierici di calcio (per es. litio, tiazidi), occorre monitorare i livelli sierici di calcio nei pazienti.

La co-somministrazione di acido alendronico e Natpar potrebbe limitare l'effetto di risparmio di calcio, il che può interferire con la normalizzazione del calcio sierico. L'uso concomitante di Natpar con i bifosfonati non è raccomandato.

Natpar è una proteina che non viene metabolizzata dagli enzimi microsomiali epatici metabolizzanti i medicinali (per es. gli isoenzimi del citocromo P450) e non li inibisce. Natpar non si lega alle proteine e ha un basso volume di distribuzione.

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

##### Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di Natpar in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per la donna in gravidanza o per il feto in via di sviluppo non può essere escluso. È necessario decidere se iniziare o interrompere il trattamento con Natpar durante la gravidanza tenendo in considerazione i rischi noti della terapia e il beneficio per la donna.

##### Allattamento

Non è noto se Natpar sia escreto nel latte materno.

Dati farmacodinamici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di Natpar nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. È necessario decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con Natpar tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

##### Fertilità

Non esistono dati sugli effetti di Natpar sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali non indicano una compromissione della fertilità.

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

Natpar non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Poiché i sintomi neurologici possono essere un segno di ipoparatiroidismo incontrollato, i pazienti con disturbi della cognizione o dell'attenzione devono essere avvisati che devono astenersi dal guidare veicoli o dall'usare macchinari fino alla scomparsa dei sintomi.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti osservate nei pazienti trattati con Natpar sono state ipercalcemia, ipocalcemia e le loro manifestazioni cliniche associate quali cefalea, diarrea, vomito, parestesia, ipoestesia e ipercalciuria. Negli studi clinici, queste reazioni sono state generalmente di grado da lieve a moderato e transitorie e sono state gestite aggiustando le dosi di Natpar, di calcio e/o della forma attiva della vitamina D (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

##### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate nei pazienti trattati con Natpar nello studio controllato con placebo e nell'esperienza post-marketing sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi

secondo MedDRA e per frequenza. Le frequenze sono definite come molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Tutte le reazioni avverse identificate nell'esperienza post-marketing sono indicate in *corsivo*.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Comune (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Non nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Disturbi del sistema immunitario			<i>Reazioni da ipersensibilità (dispnea, angioedema, orticaria, eruzione cutanea)</i>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipercalcemia, ipocalcemia	Ipomagnesemia <sup>†</sup> , tetania <sup>†</sup>	
Disturbi psichiatrici		Ansia <sup>†</sup> , insonnia*	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea* <sup>†</sup> , ipoestesia <sup>†</sup> , parestesia <sup>†</sup>	Sonnolenza*	
Patologie cardiache		Palpitazioni* <sup>†</sup>	
Patologie vascolari		Iperensione*	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse <sup>†</sup>	
Patologie gastrointestinali	Diarrea* <sup>†</sup> , nausea*, vomito*	Dolore addominale superiore*	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia*, spasmi muscolari <sup>†</sup>	Contrazione muscolare <sup>†</sup> , dolore muscolo-scheletrico <sup>†</sup> , mialgia <sup>†</sup> , dolore al collo <sup>†</sup> , dolore a un arto	
Patologie renali e urinarie		Ipercalciuria*, pollachiuria <sup>†</sup>	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia*, dolore toracico <sup>†</sup> , stanchezza, reazioni in sede di iniezione, sete*	
Esami diagnostici		Positività agli anticorpi anti-PTH, riduzione del 25-idrossicolecalciferolo ematico <sup>†</sup> , riduzione della vitamina D	

\*Segni e sintomi potenzialmente associati a ipercalcemia, osservati nell'ambito di studi clinici.

<sup>†</sup>Segni e sintomi potenzialmente associati a ipocalcemia, osservati nell'ambito di studi clinici.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

L'ipercalcemia e l'ipocalcemia sono manifestazioni comuni osservate durante il periodo di titolazione della dose. Il rischio di ipocalcemia grave era maggiore dopo la sospensione di Natpar.

Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati casi di ipocalcemia comportanti crisi convulsive (vedere paragrafo 4.4).

#### Reazioni in sede di iniezione

Nello studio controllato con placebo, il 9,5% (8/84) dei pazienti trattati con Natpar e il 15% (6/40) dei pazienti trattati con placebo hanno manifestato una reazione in sede di iniezione di grado lieve o moderato.



### Immunogenicità

In linea con le proprietà potenzialmente immunogeniche dei medicinali contenenti peptidi, la somministrazione di Natpar può indurre lo sviluppo di anticorpi. Nello studio controllato con placebo su adulti affetti da ipoparatiroidismo, l'incidenza di anticorpi anti-paratormone (PTH) è stata rispettivamente dell'8,8% (3/34) e del 5,9% (1/17) nei pazienti trattati con 50-100 microgrammi di Natpar o placebo per via sottocutanea una volta al giorno per 24 settimane.

In tutti gli studi clinici su pazienti con ipoparatiroidismo, a seguito del trattamento con Natpar per un massimo di 7,4 anni, il tasso di incidenza di immunogenicità è stato di 16/87 (18,4%) e non è aumentato nel tempo. Questi 16 pazienti presentavano un basso titolo di anticorpi anti-PTH e, successivamente, 12 di questi pazienti sono diventati negativi agli anticorpi. L'evidente natura transitoria degli anticorpi anti-PTH è probabilmente dovuta al basso titolo. Due di questi pazienti presentavano anticorpi neutralizzanti; questi pazienti hanno mantenuto una risposta clinica senza evidenza di reazioni avverse immuno-correlate.

### 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 riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Il sovradosaggio può provocare ipercalcemia con sintomi quali palpitazioni cardiache, alterazioni dell'ECG, ipotensione, nausea, vomito, capogiri e cefalea. L'ipercalcemia severa può essere un disturbo potenzialmente fatale che richiede assistenza medica urgente e un attento monitoraggio (vedere paragrafo 4.4).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: omeostasi del calcio, ormoni paratiroidei e analoghi, codice ATC: H05AA03

#### Meccanismo d'azione

Il paratormone (PTH) endogeno è secreto dalle ghiandole paratiroidee sotto forma di polipeptide contenente 84 aminoacidi. Il PTH svolge la sua azione attraverso i recettori di superficie del paratormone presenti nelle ossa, nei reni e nel tessuto nervoso. I recettori del paratormone appartengono alla famiglia dei recettori accoppiati a proteine G.

Il PTH svolge una serie di funzioni fisiologiche di importanza fondamentale che includono un ruolo centrale nella modulazione dei livelli sierici di calcio e fosfato entro livelli strettamente regolati, nella regolazione dell'escrezione renale del calcio e del fosfato, nell'attivazione della vitamina D e nel mantenimento del normale ricambio osseo.

Natpar è prodotto in *E. coli* con la tecnologia del DNA ricombinante ed è identico alla sequenza di 84 aminoacidi del paratormone umano endogeno.

#### Effetti farmacodinamici

Il PTH (1-84) è il principale regolatore dell'omeostasi del calcio nel plasma. Nei reni il PTH (1-84) aumenta il riassorbimento del calcio nei tubuli renali e promuove l'escrezione del fosfato.

L'effetto globale del PTH è quello di aumentare la concentrazione di calcio sierico, ridurre l'escrezione urinaria del calcio e abbassare la concentrazione sierica di fosfato.

Natpar presenta la stessa sequenza di aminoacidi primari del paratormone endogeno e si prevede che esplichi le stesse azioni fisiologiche.

#### Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia clinica di Natpar negli adulti con ipoparatiroidismo derivano da 1 studio randomizzato, controllato con placebo e da uno studio di estensione in aperto. In questi studi, Natpar è stato autosomministrato a dosi giornaliere comprese tra 25 e 100 microgrammi per iniezione sottocutanea.

#### *Studio 1 – REPLACE*

Scopo di questo studio era mantenere il livello sierico di calcio con Natpar riducendo o sostituendo il calcio orale e la forma attiva della vitamina D. In questo studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 24 settimane, pazienti con ipoparatiroidismo cronico trattati con calcio e forme attive della vitamina D (metaboliti o analoghi della vitamina D) sono stati randomizzati a Natpar (n=84) o placebo (n=40). I pazienti avevano un'età media di 47,3 anni (range 19-74 anni) e il 79% era di sesso femminile. I pazienti erano affetti da ipoparatiroidismo, in media, da 13,6 anni.

Alla randomizzazione, le forme attive della vitamina D erano ridotte del 50% e i pazienti sono stati randomizzati a Natpar 50 microgrammi/die o placebo. Dopo la randomizzazione è iniziata una fase di titolazione con Natpar della durata di 12 settimane, seguita da una fase di mantenimento con Natpar della durata di 12 settimane.

Il 90% dei pazienti randomizzati ha completato le 24 settimane di trattamento.

Per l'analisi di efficacia, i soggetti che soddisfacevano tre componenti di un criterio di risposta a tre parti sono stati considerati responsivi. La risposta è stata definita sulla base di un endpoint primario composito di efficacia formato da una riduzione di almeno il 50% rispetto al basale della dose della forma attiva della vitamina D e da una riduzione di almeno il 50% rispetto al basale della dose di calcio orale e una concentrazione totale di calcemia sierica corretta per i valori di albumina mantenuta invariata o normalizzata rispetto al valore basale ( $\geq 1,875$  mmol/L) e non al di sopra del limite superiore del valore normale del laboratorio di riferimento.

Al termine del trattamento, 46/84 (54,8%) pazienti trattati con Natpar hanno raggiunto l'endpoint primario rispetto a 1/40 (2,5%) pazienti trattati con placebo ( $p < 0,001$ ).

Alla Settimana 24, considerando i pazienti che hanno completato lo studio, 34/79 (43%) pazienti trattati con Natpar erano indipendenti dal trattamento con la forma attiva della vitamina D e non assumevano più di 500 mg di citrato di calcio rispetto a 2/33 (6,1%) pazienti trattati con placebo ( $p < 0,001$ ).

Nel 69% (58/84) dei soggetti randomizzati a Natpar è stata osservata una riduzione del calcio orale  $\geq 50\%$  rispetto al 7,5% (3/40) dei soggetti randomizzati a placebo. Nei soggetti trattati con Natpar, la variazione percentuale media del calcio orale rispetto al basale è stata di -51,8% (DS 44,6) rispetto al 6,5% (DS 38,5) dei soggetti del gruppo placebo ( $p < 0,001$ ). Inoltre, l'87% (73/84) dei pazienti trattati con Natpar ha dimostrato una riduzione della forma attiva della vitamina D assunta per via orale  $\geq 50\%$  rispetto al 45% (18/40) dei soggetti del gruppo placebo.

#### *Studio 2 – RACE*

Lo studio 2 è uno studio di estensione in aperto, a lungo termine, della durata di sei anni su Natpar in somministrazione giornaliera per via sottocutanea a soggetti con ipoparatiroidismo che avevano completato precedenti studi con Natpar.

Nello studio sono stati arruolati in totale 49 soggetti, trattati con dosi da 25 microgrammi, 50 microgrammi, 75 microgrammi o 100 microgrammi/die per un massimo di

circa 72 mesi (media 2038 giorni [~5,6 anni]). Il tempo minimo di esposizione a Natpar è stato di 41 giorni, mentre il tempo massimo è stato di 2497 giorni (~6,8 anni).

Il 61,2% dei soggetti (30/49) ha raggiunto l'endpoint primario di efficacia al termine del trattamento, definito come normalizzazione o mantenimento della concentrazione totale di calcio sierico corretta per i valori di albumina rispetto al valore basale e non superiore al valore normale massimo; riduzione di  $\geq 50\%$  rispetto al basale o  $\leq 500$  mg della supplementazione di calcio giornaliera; e riduzione di  $\geq 50\%$  rispetto al basale o  $\leq 0,25$   $\mu\text{g}$  della supplementazione di calcitriolo giornaliera.

I risultati evidenziano la persistenza degli effetti fisiologici di Natpar per 72 mesi, inclusi il mantenimento dei livelli medi di calcemia sierica corretta per i valori di albumina (n=49, 2,09 (SD 0,174) mmol/L al basale; n=38, 2,08 (SD 0,167) mmol/L a 72 mesi), una diminuzione del fosfato sierico (n=49, 1,56 (SD 0,188) mmol/L al basale; n=36, 1,26 (SD 0,198) mmol/L a 72 mesi) e il mantenimento del normale prodotto del fosfato di calcio ( $<4,4$  mmol<sup>2</sup>/L<sup>2</sup>) per tutti i soggetti (n=49 al basale, n=36 a 72 mesi).

Gli effetti a lungo termine hanno compreso una diminuzione dell'escrezione urinaria media del calcio ai valori di riferimento normali (n=48, 8,92 (SD 5,009) mmol/die al basale; n=32, 5,63 (SD 3,207) mmol/die a 72 mesi) e la stabilizzazione dei livelli medi di creatinina sierica su valori normali (n=49, 84,7 (SD 18,16)  $\mu\text{mol/L}$  al basale; n=38, 78,2 (SD 18,52)  $\mu\text{mol/L}$  a 72 mesi). Inoltre, la densità minerale ossea si era mantenuta nella norma.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Natpar in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per l'ipoparatiroidismo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà, almeno annualmente, le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La farmacocinetica di Natpar a seguito di somministrazione sottocutanea nella coscia a soggetti con ipoparatiroidismo è risultata in linea con quella osservata in donne sane in postmenopausa che hanno ricevuto il paratormone nella coscia e nell'addome.

#### Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di Natpar somministrato per via sottocutanea è stata del 53%.

#### Distribuzione

In seguito a somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione allo stato stazionario di Natpar è risultato di 5,35 L.

#### Biotrasformazione

Studi *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato che la clearance di Natpar è principalmente un processo epatico, con un ruolo minore svolto dai reni.

#### Eliminazione

Nel fegato, il paratormone è scisso dalle catepsine. Nei reni, il paratormone e i frammenti C-terminali sono eliminati per filtrazione glomerulare.

### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Il paratormone (rDNA) è stato valutato in uno studio di farmacocinetica/farmacodinamica in aperto nell'ambito del quale 7 pazienti con ipoparatiroidismo hanno ricevuto singole dosi sottocutanee di 50 e 100 microgrammi con un intervallo di *washout* di 7 giorni tra le dosi.

Le concentrazioni plasmatiche di picco ( $T_{max}$  media) di Natpar si osservano entro 5-30 minuti con un secondo picco, generalmente inferiore, a 1-2 ore. L'emivita terminale apparente ( $t_{1/2}$ ) è stata rispettivamente di 3,02 e 2,83 ore per la dose da 50 e 100 microgrammi. Gli aumenti medi massimi del calcio sierico, che si sono verificati a 12 ore, sono stati rispettivamente di circa 0,125 mmol/L e 0,175 mmol/L con la dose da 50 microgrammi e da 100 microgrammi.

### *Effetto sul metabolismo minerale*

Nei pazienti con ipoparatiroidismo, il trattamento con Natpar aumenta la concentrazione sierica di calcio in maniera dose-dipendente. Dopo una singola iniezione di paratormone (rDNA), il livello sierico medio di calcio totale ha raggiunto il picco tra le 10 e le 12 ore. La risposta calcemica si mantiene per oltre 24 ore dopo la somministrazione.

### *Escrezione del calcio urinario*

Il trattamento con Natpar determina una riduzione dell'escrezione del calcio urinario del 13% e del 23% (rispettivamente per la dose da 50 e 100 microgrammi) fino al nadir alle rilevazioni effettuate tra 3 e 6 ore, tornando a livelli pre-dose entro 16-24 ore.

### *Fosfato*

In seguito all'iniezione di Natpar, i livelli sierici di fosfato diminuiscono in misura proporzionale ai livelli di PTH(1-84) nelle prime 4 ore e si mantengono nelle 24 ore successive all'iniezione.

### *Forma attiva della vitamina D*

In seguito alla somministrazione di una singola dose di Natpar, l' $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$  sierica aumenta raggiungendo i livelli massimi dopo circa 12 ore per tornare a livelli prossimi al basale entro 24 ore. Con la dose da 50 microgrammi è stato osservato un aumento dei livelli di  $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$  nel siero, che è risultato superiore a quello osservato con la dose da 100 microgrammi, probabilmente a causa dell'inibizione diretta dell'enzima renale 25-idrossi-vitamina D-1-idrossilasi da parte del calcio sierico.

### Popolazioni particolari

#### *Compromissione epatica*

Uno studio di farmacocinetica su soggetti non affetti da ipoparatiroidismo è stato condotto su 6 uomini e 6 donne con compromissione epatica moderata (punteggio di Child-Pugh pari a 7-9 [Grado B]) confrontandoli con un gruppo corrispondente di 12 soggetti con normale funzionalità epatica. In seguito alla somministrazione di una singola dose da 100 microgrammi per via sottocutanea, i valori di  $C_{max}$  media e  $C_{max}$  corretta per il basale sono stati del 18-20% superiori nei soggetti con compromissione moderata rispetto ai soggetti con normale funzionalità epatica. Non sono emerse differenze evidenti nei profili concentrazione-tempo del calcio totale sierico tra i 2 gruppi. Non si raccomandano aggiustamenti della dose di Natpar nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Non esistono dati sui pazienti con compromissione epatica severa.

#### *Compromissione renale*

Il profilo farmacocinetico a seguito della somministrazione di una singola dose di Natpar da 100 microgrammi per via sottocutanea è stato valutato in 16 soggetti con funzione renale normale (clearance della creatinina ( $CL_{cr}$ )  $>80$  mL/min) e in 16 soggetti con compromissione renale. Nei soggetti con compromissione renale da lieve a moderata ( $CL_{cr}$  30-80 mL/min), la concentrazione massima media ( $C_{max}$ ) di PTH dopo una dose da 100 microgrammi di paratormone (rDNA) è stata di circa il 23% superiore a quella osservata nei soggetti con normale funzione renale. L'esposizione a PTH misurata sulla base dei valori di  $AUC_{0-last}$  e di  $AUC_{0-last}$  corretta per il basale è stata rispettivamente del 3,9% e del 2,5% circa, ed è risultata superiore a quella osservata per i soggetti con normale funzione renale.

In base a questi risultati, non è necessario un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata ( $CL_{cr}$  30-80 mL/min). Non sono stati effettuati studi su pazienti in dialisi renale. Non esistono dati sui pazienti con compromissione renale severa.

#### *Popolazione pediatrica*

Non sono disponibili dati farmacocinetici nei pazienti pediatrici.

#### *Anziani*

Studi clinici su Natpar non hanno incluso un numero di soggetti di età  $\geq 65$  anni sufficiente per determinare se la risposta di questi soggetti differisca da quella di soggetti più giovani.

#### *Sesso*

Nello studio REPLACE non sono emerse differenze clinicamente rilevanti in rapporto al sesso.

#### *Peso*

Non sono necessari aggiustamenti della dose in base al peso.

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

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, mutagenicità, tossicità per la fertilità e riproduzione in generale, e tolleranza locale.

Ratti trattati con iniezioni quotidiane di Natpar per 2 anni hanno presentato, in maniera dose-dipendente, una formazione ossea esagerata e una maggiore incidenza di tumori ossei, incluso l'osteosarcoma, molto probabilmente dovuti a un meccanismo non genotossico. Date le differenze nella fisiologia ossea tra il ratto e l'uomo, la rilevanza clinica di questi dati non è nota. Negli studi clinici non sono emersi casi di osteosarcoma.

Natpar non ha compromesso la fertilità o i primi stadi dello sviluppo embrionale nei ratti né lo sviluppo embrionofetale nei ratti e nei conigli o lo sviluppo pre/postnatale nei ratti. Una minima quantità di Natpar è escreta nel latte delle femmine di ratto.

In scimmie trattate per 6 mesi con dosi giornaliere per via sottocutanea, è stato notato un aumento della mineralizzazione dei tubuli renali a livelli di esposizione pari a 2,7 volte i livelli di esposizione clinica alla dose massima.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Polvere

Cloruro di sodio

Mannitolo

Acido citrico monoidrato

Idrossido di sodio (per la regolazione del pH)

#### Solvente

Metacresolo

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

#### Soluzione ricostituita

Dopo la ricostituzione, la stabilità chimico-fisica della soluzione durante l'uso è stata dimostrata per un massimo di 14 giorni se conservata in frigorifero (2–8°C) e per un massimo di 3 giorni se conservata fuori dal frigorifero a temperatura non superiore ai 25°C durante il periodo di utilizzo di 14 giorni.

Tenere ben chiusa la penna contenente la cartuccia ricostituita per proteggere il medicinale dalla luce.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Tenere la cartuccia dentro il porta-cartucce nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

La cartuccia in vetro a doppia camera all'interno del porta-cartucce è in vetro di tipo I con 2 dispositivi di blocco in gomma bromobutilica e un cappuccio ghierato (alluminio) con sigillo in gomma bromobutilica.

#### Natpar 25 microgrammi

Ogni cartuccia nel porta-cartucce di colore viola contiene 350 microgrammi di paratormone (rDNA) sotto forma di polvere nella prima camera e 1.000 microlitri di solvente nella seconda camera (corrispondente a 14 dosi).

#### Natpar 50 microgrammi

Ogni cartuccia nel porta-cartucce di colore rosso contiene 700 microgrammi di paratormone (rDNA) sotto forma di polvere nella prima camera e 1.000 microlitri di solvente nella seconda camera (corrispondente a 14 dosi).

#### Natpar 75 microgrammi

Ogni cartuccia nel porta-cartucce di colore grigio contiene 1.050 microgrammi di paratormone (rDNA) sotto forma di polvere nella prima camera e 1.000 microlitri di solvente nella seconda camera (corrispondente a 14 dosi).

#### Natpar 100 microgrammi

Ogni cartuccia nel porta-cartucce di colore blu contiene 1.400 microgrammi di paratormone (rDNA) sotto forma di polvere nella prima camera e 1.000 microlitri di solvente nella seconda camera (corrispondente a 14 dosi).

Confezione: scatola contenente 2 cartucce.

I colori della scatola/cartuccia indicano i diversi dosaggi:

25 microgrammi – Viola

50 microgrammi – Rosso

75 microgrammi – Grigio

100 microgrammi – Blu

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

Il paratormone (rDNA) viene iniettato da una cartuccia attraverso una penna riutilizzabile. Ogni penna deve essere usata solo da un paziente. Per ogni iniezione deve essere usato un nuovo ago sterile. Usare aghi per penne da 31 G x 8 mm. Dopo la ricostituzione, il liquido deve apparire incolore e praticamente privo di particelle estranee; non usare il paratormone (rDNA) se la soluzione ricostituita appare opaca, colorata o contiene particelle visibili.

NON AGITARE durante o dopo la ricostituzione in quanto si potrebbe provocare la denaturazione del principio attivo.

Leggere le istruzioni per l'uso contenute nel foglio illustrativo prima di utilizzare la penna riutilizzabile.

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**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublino 2  
D02 HW68  
Irlanda  
medinfoEMEA@takeda.com

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

EU/1/15/1078/001  
EU/1/15/1078/002  
EU/1/15/1078/003  
EU/1/15/1078/004

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

Data della prima autorizzazione: 24 aprile 2017  
Data del rinnovo più recente: 06 marzo 2023

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

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**



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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Dr.-Boehringer-Gasse 5-11  
A-1121 Wien  
Austria

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
D02 HW68  
Irlanda  
medinfoEMEA@takeda.com

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE  
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED  
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Tempistica</b>
<p>Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): Al fine di raccogliere dati a lungo termine sull'efficacia e sulla sicurezza clinica del medicinale, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati di uno studio basato su dati derivanti da un registro di pazienti con ipoparatiroidismo e in terapia con NATPAR. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve raccogliere dati sugli endpoint clinici obiettivi (ossa, calcificazioni dei tessuti molli e funzione renale), oltre a dati sull'ipercalciuria e sulla qualità di vita.</p> <p>La relazione finale dello studio clinico dovrà essere presentata entro il:</p>	<p>Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve prevedere di includere nel PSUR relazioni periodiche sui progressi del registro.</p> <p>31 dicembre 2035.</p>

#### **E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-*bis* del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Tempistica</b>
<p>A ulteriore conferma dell'efficacia e della sicurezza di NATPAR nel trattamento di pazienti con ipoparatiroidismo cronico che non è possibile controllare in misura adeguata con la sola terapia standard, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare uno studio clinico randomizzato, controllato, confrontando NATPAR con lo Standard di cura e una posologia alternativa, in base a un protocollo concordato.</p> <p>La relazione dello studio clinico dovrà essere presentata entro il:</p>	<p>30 giugno 2025</p>