

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Natpar 25 μικρογραμμάρια/δόση κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
Natpar 50 μικρογραμμάρια/δόση κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
Natpar 75 μικρογραμμάρια/δόση κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
Natpar 100 μικρογραμμάρια/δόση κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

### Natpar 25 μικρογραμμάρια

Κάθε δόση περιέχει 25 μικρογραμμάρια παραθορμόνης (rDNA)\* σε διάλυμα 71,4 μικρολίτρων έπειτα από ανασύσταση.

Κάθε φυσίγγιο περιέχει 350 μικρογραμμάρια παραθορμόνης (rDNA).

### Natpar 50 μικρογραμμάρια

Κάθε δόση περιέχει 50 μικρογραμμάρια παραθορμόνης (rDNA) σε διάλυμα 71,4 μικρολίτρων έπειτα από ανασύσταση.

Κάθε φυσίγγιο περιέχει 700 μικρογραμμάρια παραθορμόνης (rDNA).

### Natpar 75 μικρογραμμάρια

Κάθε δόση περιέχει 75 μικρογραμμάρια παραθορμόνης (rDNA) σε διάλυμα 71,4 μικρολίτρων έπειτα από ανασύσταση.

Κάθε φυσίγγιο περιέχει 1050 μικρογραμμάρια παραθορμόνης (rDNA).

### Natpar 100 μικρογραμμάρια

Κάθε δόση περιέχει 100 μικρογραμμάρια παραθορμόνης (rDNA) σε διάλυμα 71,4 μικρολίτρων έπειτα από ανασύσταση.

Κάθε φυσίγγιο περιέχει 1400 μικρογραμμάρια παραθορμόνης (rDNA).

\* Η παραθορμόνη (rDNA), που παράγεται σε *E. coli* χρησιμοποιώντας τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA, είναι πανομοιότυπη με την αλληλουχία 84 αμινοξέων ενδογενούς ανθρώπινης παραθορμόνης.

### Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε δόση περιέχει 0,32 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

Η κόνις είναι λευκή και ο διαλύτης είναι ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Natpar ενδείκνυται ως επικουρική θεραπεία σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια υποπαραθυρεοειδισμό οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς μόνο με τη συμβατική θεραπεία.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

### Γενικά

Η θεραπεία θα πρέπει να επιβλέπεται από γιατρό ή άλλο ειδικευμένο επαγγελματία υγείας με εμπειρία στη διαχείριση ασθενών με υποπαραθυρεοειδισμό.

Ο στόχος της θεραπείας με το Natpar είναι να επιτευχθεί έλεγχος ασβεστίου στο αίμα και να μειωθούν τα συμπτώματα (βλ. επίσης παράγραφο 4.4). Η βελτιστοποίηση των παραμέτρων του μεταβολισμού ασβεστίου-φωσφόρου θα πρέπει να ευθυγραμμίζεται με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία του υποπαραθυρεοειδισμού.

Προτού ξεκινήσει η θεραπεία με το Natpar και κατά τη διάρκεια αυτής:

- Επιβεβαιώστε ότι οι αποθήκες του οργανισμού σε βιταμίνη 25(OH)D είναι επαρκείς.
- Επιβεβαιώστε ότι το μαγνήσιο ορού είναι εντός του εύρους αναφοράς.

### Δοσολογία

#### Έναρξη θεραπείας με το Natpar

1. Ξεκινήστε τη θεραπεία με 50 μικρογραμμάρια άπαξ ημερησίως ως υποδόρια ένεση στο μηρό (να εναλλάσσετε μηρό κάθε ημέρα). Εάν το ασβέστιο ορού πριν τη χορήγηση της δόσης είναι >2,25 mmol/L, μπορεί να εξεταστεί μία δόση έναρξης των 25 μικρογραμμάτων.
2. Σε ασθενείς που χρησιμοποιούν ενεργή βιταμίνη D, μειώστε τη δόση της ενεργής βιταμίνης D κατά 50%, εάν το ασβέστιο ορού πριν τη χορήγηση της δόσης είναι άνω των 1,87 mmol/L.
3. Σε ασθενείς που χρησιμοποιούν συμπληρώματα ασβεστίου, διατηρήστε τη δόση του συμπληρώματος ασβεστίου.
4. Μετρήστε τη συγκέντρωση του ασβεστίου ορού πριν τη χορήγηση της δόσης εντός 2 έως 5 ημερών. Εάν το ασβέστιο ορού πριν τη χορήγηση της δόσης είναι κάτω των 1,87 mmol/L ή άνω των 2,55 mmol/L, αυτή η μέτρηση θα πρέπει να επαναληφθεί την επόμενη ημέρα.
5. Ρυθμίστε τη δόση της ενεργής βιταμίνης D ή του συμπληρώματος ασβεστίου ή και των δύο βάσει τις τιμές του ασβεστίου ορού και της κλινικής αξιολόγησης (δηλ. σημεία και συμπτώματα υπασβεστιαϊμίας ή υπερασβεστιαϊμίας). Οι προτεινόμενες ρυθμίσεις του Natpar, της ενεργής βιταμίνης D και των συμπληρωμάτων ασβεστίου βάσει των επιπέδων του ασβεστίου ορού παρέχονται παρακάτω:

Ασβέστιο ορού πριν τη χορήγηση της δόσης	Ρυθμίστε πρώτο	Ρυθμίστε δεύτερο	Ρυθμίστε τρίτο
	Natpar	Μορφές ενεργής βιταμίνης D	Συμπλήρωμα ασβεστίου
<b>Άνω</b> του ανώτερου φυσιολογικού ορίου (ULN) (2,55 mmol/L)*	Να εξεταστεί η μείωση ή η διακοπή του Natpar και να γίνει επαναξιολόγηση μέσω μέτρησης του ασβεστίου ορού	Να μειωθεί ή να διακοπεί**	Να μειωθεί
Μεγαλύτερο από 2,25 mmol/L <b>και</b> <b>κάτω</b> του ανώτερου φυσιολογικού ορίου (2,55 mmol/L)*	Να εξεταστεί η μείωση	Να μειωθεί ή να διακοπεί**	Καμία μεταβολή, ή μείωση εάν η ενεργή βιταμίνη D διακόπηκε ήδη πριν από αυτό το βήμα τιτλοποίησης
Λιγότερο ή ίσο με 2,25 mmol/L <b>και</b> <b>άνω των 2 mmol/L</b>	Καμία μεταβολή	Καμία μεταβολή	Καμία μεταβολή

Λιγότερο από 2 mmol/L	Να εξεταστεί η αύξηση μετά από τουλάχιστον 2-4 εβδομάδες σε σταθερή δόση	Να αυξηθεί	Να αυξηθεί
*Η τιμή του ULN μπορεί να ποικίλει ανά εργαστήριο **Να διακοπεί σε ασθενείς που λαμβάνουν την χαμηλότερη διαθέσιμη δόση			

6. Επαναλάβετε τα βήματα 4 και 5 μέχρις ότου η συγκέντρωση-στόχος του ασβεστίου ορού πριν τη χορήγηση της δόσης είναι εντός του εύρους 2,0-2,25 mmol/L, η ενεργή βιταμίνη D έχει διακοπεί και η υποκατάσταση ασβεστίου είναι επαρκής ώστε να πληροί τις ημερήσιες απαιτήσεις.

#### Ρυθμίσεις δοσολογίας Natpar μετά την περίοδο έναρξης

Η συγκέντρωση του ασβεστίου ορού πρέπει να παρακολουθείται κατά την τιτλοποίηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Η δόση του Natpar μπορεί να αυξάνεται σταδιακά κατά 25 μικρογραμμάρια περίπου κάθε 2 έως 4 εβδομάδες, μέχρι τη μέγιστη ημερήσια δόση των 100 μικρογραμμάρων. Καθοδική τιτλοποίηση έως το ελάχιστο των 25 μικρογραμμάρων μπορεί να συμβεί οποιαδήποτε στιγμή.

Συνιστάται να μετριέται η διορθωμένη ως προς αλβουμίνη συγκέντρωση ασβεστίου ορού 8-12 ώρες μετά τη χορήγηση δόσης του Natpar. Εάν το ασβέστιο ορού μετά τη δόση είναι >ULN, τότε πρώτα μειώστε την ενεργή βιταμίνη D και τα συμπληρώματα ασβεστίου και παρακολουθήστε την εξέλιξη. Οι μετρήσεις του ασβεστίου ορού πριν και μετά τη δόση θα πρέπει να επαναλαμβάνονται και να επιβεβαιώνεται ότι είναι εντός αποδεκτού εύρους προτού εξεταστεί η τιτλοποίηση σε υψηλότερη δόση Natpar. Εάν το ασβέστιο ορού μετά τη δόση παραμένει >ULN, η από του στόματος υποκατάσταση ασβεστίου θα πρέπει να μειωθεί περαιτέρω ή να διακοπεί (βλ. επίσης τον πίνακα ρυθμίσεων υπό τον τίτλο *Έναρξη θεραπείας με το Natpar*).

Σε οποιοδήποτε επίπεδο δόσης του Natpar, εάν η μετά τη δόση διορθωμένη ως προς αλβουμίνη συγκέντρωση ασβεστίου ορού υπερβεί το ULN και έχει διακοπεί προσωρινά τόσο η ενεργή βιταμίνη D όσο και το από του στόματος ασβέστιο, ή υπάρχουν συμπτώματα που υποδηλώνουν υπερασβεστιαμία, η δόση του Natpar θα πρέπει να μειωθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Παράλειψη δόσης

Στην περίπτωση παράλειψης μιας δόσης το Natpar πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατόν και πρέπει να ληφθούν επιπλέον πηγές ασβεστίου ή/και ενεργής βιταμίνης D, βάσει των συμπτωμάτων της υπασβεστιαμίας.

#### Παύση ή διακοπή της θεραπείας

Η απότομη παύση ή διακοπή του Natpar μπορεί να καταλήξει σε βαριά υπασβεστιαμία. Η παροδική ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας με το Natpar πρέπει να συνοδεύεται από παρακολούθηση των επιπέδων ασβεστίου ορού και ρύθμιση, ανάλογα με τις ανάγκες, του εξωγενούς ασβεστίου ή/και της ενεργής βιταμίνης D (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Ηλικιωμένοι

Βλέπε παράγραφο 5.2.

##### Νεφρική δυσλειτουργία

Καμία ρύθμιση δόσης δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 80 mL/λεπτό). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Καμία ρύθμιση δόσης δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (συνολική βαθμολογία 7 έως 9 στην κλίμακα Child-Pugh). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Natpar σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Natpar είναι κατάλληλο για αυτό-χορήγηση από τον ασθενή. Οι ασθενείς πρέπει να εκπαιδευτούν στις σωστές τεχνικές ένεσης από τον γιατρό που κάνει τη συνταγογράφηση ή από νοσηλεύτη, προπαντός κατά την αρχική χρήση.

Κάθε δόση πρέπει να χορηγείται ως υποδόρια ένεση άπαξ ημερησίως σε εναλλασσόμενους μηρούς.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση και για τη χρήση της συσκευής έγχυσης τύπου πένας βλ. παράγραφο 6.6 και τις οδηγίες που περιλαμβάνονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Το Natpar δεν πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως ή ενδομυϊκώς.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Το Natpar αντενδείκνυται σε ασθενείς:

- με υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- οι οποίοι λαμβάνουν ή έχουν προηγουμένως λάβει ακτινοθεραπεία στο σκελετό
- με σκελετικές κακοήθειες ή μεταστάσεις στα οστά
- οι οποίοι βρίσκονται σε αυξημένο βασικό κίνδυνο για οστεοσάρκωμα όπως οι ασθενείς με οστική νόσο Paget ή κληρονομικές διαταραχές
- με ανεξήγητες αυξήσεις της ειδικής για τα οστά αλκαλικής φωσφατάσης
- με ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Ο σκοπός της θεραπείας με το Natpar είναι να επιτευχθεί συγκέντρωση ασβεστίου ορού πριν τη χορήγηση της δόσης 2,0-2,25 mmol/L και συγκέντρωση ασβεστίου ορού 8-12 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης <2,55 mmol/L.

#### Παρακολούθηση ασθενών κατά τη θεραπεία

Τα επίπεδα ασβεστίου ορού πριν τη χορήγηση της δόσης και σε ορισμένες περιπτώσεις μετά τη χορήγηση της δόσης πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Natpar (βλ. παράγραφο 4.2). Σε μια πολυκεντρική κλινική δοκιμή, οι τιμές των διορθωμένων ως προς αλβουμίνη επιπέδων ασβεστίου ορού (ACSC) 6-10 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης ήταν κατά μέσο όρο 0,25 mmol/L υψηλότερες από τις τιμές πριν τη χορήγηση της δόσης, με μέγιστη αύξηση να παρατηρείται στα 0,7 mmol/L. Οι δόσεις ασβεστίου, βιταμίνης D ή Natpar μπορεί να χρειαστεί να μειωθούν εάν παρατηρηθεί υπερασβεστιαμία μετά τη χορήγηση της δόσης, ακόμα κι αν οι συγκεντρώσεις ασβεστίου πριν τη χορήγηση της δόσης είναι αποδεκτές (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Υπερασβεστιαμία

Υπερασβεστιαμία αναφέρθηκε σε κλινικές δοκιμές με το Natpar. Υπερασβεστιαμία παρατηρήθηκε συχνά κατά τη διάρκεια της περιόδου τιτλοποίησης, κατά την οποία ρυθμίστηκαν οι δόσεις ασβεστίου

από του στόματος, ενεργής βιταμίνης D και Natpar. Η υπερασβεστιαμία μπορεί να ελαχιστοποιηθεί ακολουθώντας τη συνιστώμενη δοσολογία, τις πληροφορίες παρακολούθησης και ρωτώντας τους ασθενείς σχετικά με τυχόν συμπτώματα υπερασβεστιαμίας. Εάν αναπτυχθεί βαριά υπερασβεστιαμία (>3,0 mmol/L ή πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο με συμπτώματα), θα πρέπει να εξεταστεί η ενυδάτωση και η παροδική διακοπή του Natpar, του ασβεστίου και της ενεργής βιταμίνης D έως ότου το ασβέστιο ορού επιστρέψει στα φυσιολογικά όρια. Κατόπιν εξετάστε τη συνέχιση του Natpar, του ασβεστίου και της ενεργής βιταμίνης D σε χαμηλότερες δόσεις (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

#### Υπασβεστιαμία

Υπασβεστιαμία, μια συχνή κλινική εκδήλωση του υποπαραθυρεοειδισμού, αναφέρθηκε σε κλινικές δοκιμές με το Natpar. Τα περισσότερα συμβάντα υπασβεστιαμίας που συνέβησαν στις κλινικές δοκιμές ήταν ήπια έως μέτρια σε βαρύτητα. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, έχουν αναφερθεί περιστατικά συμπτωματικής υπασβεστιαμίας, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών που οδήγησαν σε επιληπτικές κρίσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Natpar. Ο κίνδυνος σοβαρής υπασβεστιαμίας είναι υψηλότερος μετά από απόσυρση, παράλειψη ή απότομη διακοπή του Natpar, αλλά μπορεί να συμβεί οποιαδήποτε στιγμή. Η παροδική ή μόνιμη διακοπή του Natpar πρέπει να συνοδεύεται από παρακολούθηση των επιπέδων ασβεστίου ορού και αύξηση του εξωγενούς ασβεστίου ή/και της ενεργής βιταμίνης D, ανάλογα με τις ανάγκες. Η υπασβεστιαμία μπορεί να ελαχιστοποιηθεί ακολουθώντας τη συνιστώμενη δοσολογία, τις πληροφορίες παρακολούθησης και ρωτώντας τους ασθενείς σχετικά με τυχόν συμπτώματα υπασβεστιαμίας (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.8).

#### Ταυτόχρονη χρήση με καρδιακές γλυκοσίδες

Η υπερασβεστιαμία οποιασδήποτε αιτίας μπορεί να προδιαθέσει σε τοξικότητα από δακτυλίτιδα. Σε ασθενείς που χρησιμοποιούν ταυτόχρονα το Natpar με καρδιακές γλυκοσίδες (όπως διγοξίνη ή διγίτοξίνη), να παρακολουθούνται τα επίπεδα του ασβεστίου ορού και των καρδιακών γλυκοσιδών καθώς και οι ίδιοι ασθενείς για σημεία και συμπτώματα τοξικότητας από δακτυλίτιδα (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Βαριά νεφρική ή ηπατική νόσος

Το Natpar θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με βαριά νεφρική ή ηπατική νόσο επειδή δεν έχουν αξιολογηθεί σε κλινικές δοκιμές.

#### Χρήση σε νεαρούς ενήλικες

Το Natpar θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε νεαρούς ενήλικες ασθενείς με ανοικτές επιφύσεις καθώς αυτοί οι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο οστεοσαρκώματος (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Χρήση σε ηλικιωμένους ασθενείς

Οι κλινικές μελέτες με το Natpar δεν περιλάμβαναν επαρκείς αριθμούς ατόμων ηλικίας 65 ετών και άνω ώστε να προσδιοριστεί εάν η απόκριση σε αυτά τα άτομα είναι διαφορετική από τα νεότερα άτομα.

#### Ταχυφυλαξία

Η επίδραση του Natpar στην αύξηση του ασβεστίου ενδέχεται να μειωθεί με την πάροδο του χρόνου σε ορισμένους ασθενείς. Η ανταπόκριση της συγκέντρωσης ασβεστίου ορού στη χορήγηση του Natpar θα πρέπει να παρακολουθείται ανά διαστήματα προκειμένου να ανιχνευτεί κάτι τέτοιο και να εξεταστεί το ενδεχόμενο διάγνωσης ταχυφυλαξίας.

Εάν η συγκέντρωση της βιταμίνης 25(OH)D στον ορό είναι χαμηλή, τότε η επαρκής υποκατάσταση ενδέχεται να αποκαταστήσει την ανταπόκριση του ασβεστίου ορού στο Natpar (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Ουρολιθίαση

Το Natpar δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ουρολιθίαση. Το Natpar θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργό ή πρόσφατη ουρολιθίαση λόγω της πιθανότητας επιδείνωσης αυτής της κατάστασης.

### Υπερευαισθησία

Έχουν υπάρξει μετεγκριτικές αναφορές αντιδράσεων υπερευαισθησίας σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Natpar. Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να περιλαμβάνουν αναφυλαξία, δύσπνοια, αγγειοοίδημα, κνίδωση, εξάνθημα κ.λπ. Εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα σοβαρής αντίδρασης υπερευαισθησίας, η θεραπεία με Natpar πρέπει να διακοπεί και η αντίδραση υπερευαισθησίας πρέπει να αντιμετωπιστεί σύμφωνα με την πρότυπη φροντίδα. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι να υποχωρήσουν τα σημεία και τα συμπτώματα (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8). Σε περίπτωση διακοπής του Natpar, απαιτείται παρακολούθηση για υπασβεστιαμία (βλ. παράγραφο 4.2).

### Περιεκτικότητα σε νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Οι ινότροπες δράσεις των καρδιακών γλυκοσιδών επηρεάζονται από τα επίπεδα ασβεστίου ορού. Η συνδυασμένη χρήση Natpar και καρδιακών γλυκοσιδών (π.χ. διγοξίνη ή διγιτοξίνη) ενδέχεται να προδιαθέσει τους ασθενείς σε τοξικότητα από δακτυλίτιδα εάν αναπτυχθεί υπερασβεστιαμία. Δεν διεξήχθησαν μελέτες αλληλεπίδρασης με καρδιακές γλυκοσίδες και Natpar (βλ. παράγραφο 4.4).

Για οποιοδήποτε φάρμακο που επηρεάζει τα επίπεδα ασβεστίου ορού (π.χ. λίθιο, θειαζίδες), θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα ασβεστίου ορού των ασθενών.

Η συγχορήγηση αλενδρονικού οξέος και Natpar ενδέχεται να οδηγήσει σε μείωση στην ασβεστιο-προστατευτική επίδραση, γεγονός που μπορεί να παρεμποδίσει την κανονικοποίηση του ασβεστίου ορού. Η ταυτόχρονη χρήση του Natpar με διφωσφονικά δεν συνιστάται.

Το Natpar είναι μια πρωτεΐνη η οποία δεν μεταβολίζεται από και δεν αναστέλλει τα ηπατικά μικροσωμικά ένζυμα που μεταβολίζουν τα φάρμακα (π.χ. ισόένζυμα του κυτοχρώματος P450). Το Natpar δε συνδέεται με πρωτεΐνες και έχει χαμηλό όγκο κατανομής.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Natpar στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Ο κίνδυνος στις έγκυες γυναίκες ή στο αναπτυσσόμενο έμβryo δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα ξεκινήσει ή θα διακοπεί η θεραπεία με το Natpar κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης λαμβάνοντας υπόψη τους γνωστούς κινδύνους της θεραπείας έναντι του οφέλους για τη γυναίκα.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Natpar απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Τα διαθέσιμα φαρμακολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση του Natpar στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3).

Ο κίνδυνος στα νεογνήνητα / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία με το Natpar, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση του Natpar στη γονιμότητα του ανθρώπου. Τα δεδομένα σε ζώα δεν κατέδειξαν δυσλειτουργία στη γονιμότητα.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Natpar δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Καθώς τα νευρολογικά συμπτώματα μπορεί να αποτελούν σημείο ανεξέλεγκτου υποπαραθυρεοειδισμού, οι ασθενείς με διαταραχές στη γνωστική λειτουργία ή την προσοχή θα πρέπει να συμβουλευονται να απέχουν από την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το Natpar ήταν υπερασβεστιαμία, υπασβεστιαμία και οι σχετιζόμενες με αυτές κλινικές εκδηλώσεις μεταξύ των οποίων κεφαλαλγία, διάρροια, έμετος, παραισθησία, υπαισθησία και υπερασβεστιουρία. Στις κλινικές μελέτες, αυτές οι αντιδράσεις ήταν γενικά ήπιες έως μέτριες σε βαρύτητα και παροδικές και αντιμετωπίστηκαν με ρυθμίσεις στη δόση του Natpar, του ασβεστίου ή/και της ενεργής βιταμίνης D (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

##### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Natpar στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη και στη μετεγκριτική εμπειρία αναγράφονται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν κατά τη μετεγκριτική εμπειρία εμφανίζονται με *πλαιογράφιση*.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )	Συχνές ( $\geq 1/100$ έως $< 1/10$ )	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			<i>Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, (δύσπνοια, αγγειοοίδημα, κνίδωση, εξάνθημα)</i>
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	υπερασβεστιαμία, υπασβεστιαμία	υπομαγνησισαμία <sup>†</sup> , τετανία <sup>†</sup>	
Ψυχιατρικές διαταραχές		άγχος <sup>†</sup> , αϋπνία*	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία* <sup>†</sup> , υπαισθησία <sup>†</sup> , παραισθησία <sup>†</sup>	υπνηλία*	
Καρδιακές διαταραχές		αίσθημα καρδιακών παλμών* <sup>†</sup>	
Αγγειακές διαταραχές		υπέρταση*	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		βήχας <sup>†</sup>	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	διάρροια* <sup>†</sup> , ναυτία*, έμετος*	άλγος άνω κοιλιακής χώρας*	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	αρθραλγία*, μυϊκοί σπασμοί <sup>†</sup>	μυϊκές δεσμιδώσεις <sup>†</sup> , μυοσκελετικό άλγος <sup>†</sup> , μυαλγία <sup>†</sup> , αυχεναλγία <sup>†</sup> , πόνος στα άκρα	



Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		υπερασβεστιουρία*, συχουρία†	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		εξασθένιση*, θωρακικό άλγος†, κόπωση, αντιδράσεις στη θέση ένεσης, δίψα*	
Παρακλινικές εξετάσεις		θετικά αντισώματα αντι-PTH, μειωμένη 25-υδροξυχοληκαλσιφερόλη αίματος†, μειωμένη βιταμίνη D	

\*Σημεία και συμπτώματα ενδεχομένως σχετιζόμενα με υπερασβεστιαμία τα οποία παρατηρήθηκαν στις κλινικές δοκιμές.

†Σημεία και συμπτώματα ενδεχομένως σχετιζόμενα με υπασβεστιαμία τα οποία παρατηρήθηκαν στις κλινικές δοκιμές.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπερασβεστιαμία και υπασβεστιαμία παρουσιάστηκαν συχνά κατά τη διάρκεια της περιόδου τιτλοποίησης δόσης. Ο κίνδυνος σοβαρής υπασβεστιαμίας ήταν μεγαλύτερος μετά την απόσυρση του Natpar. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά έχουν αναφερθεί περιστατικά υπασβεστιαμίας που οδηγούν σε επιληπτικές κρίσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Αντιδράσεις στη θέση ένεσης

Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, το 9,5% (8/84) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Natpar και το 15% (6/40) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο παρουσίασαν αντίδραση στη θέση ένεσης και όλες οι αντιδράσεις ήταν ήπιες ή μέτριες σε βαρύτητα.

#### Ανοσογονικότητα

Σε συμφωνία με τις δυνητικά ανοσογονικές ιδιότητες των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν πεπτίδια, η χορήγηση Natpar ενδέχεται να πυροδοτήσει την ανάπτυξη αντισωμάτων. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ενήλικες με υποπαραθυρεοειδισμό, το ποσοστό εμφάνισης αντισωμάτων αντι-παραθορμόνης (PTH) ήταν 8,8% (3/34) και 5,9% (1/17) σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν υποδόρια χορήγηση 50 έως 100 μικρογραμμαρίων Natpar ή εικονικού φαρμάκου μια φορά ημερησίως για 24 εβδομάδες, αντίστοιχα.

Σε όλες τις κλινικές μελέτες σε ασθενείς με υποπαραθυρεοειδισμό έπειτα από θεραπεία με Natpar για έως 7,4 χρόνια, το ποσοστό εμφάνισης ανοσογονικότητας ήταν 16/87 (18,4%) και δεν φάνηκε να αυξάνεται με το πέρασμα του χρόνου. Αυτοί οι 16 ασθενείς είχαν χαμηλό τίτλο αντι-PTH αντισωμάτων, και, στους 12 εξ αυτών έγινε ακολούθως, αρνητικοποίηση των αντισωμάτων τους. Η εμφανώς παροδική φύση των αντισωμάτων έναντι PTH οφείλεται πιθανώς στο χαμηλό τίτλο αυτών. Δύο από αυτούς τους ασθενείς είχαν αντισώματα με ουδέτερη δραστηριότητα. Αυτοί οι ασθενείς διατήρησαν μια κλινική ανταπόκριση χωρίς ενδείξεις ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

## 4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία μπορεί να προκαλέσει υπερασβεστιαμία, τα συμπτώματα της οποίας μπορεί να περιλαμβάνουν αίσθημα παλμών, αλλαγές στο ΗΚΓ, υπόταση, ναυτία, έμετο, ζάλη και κεφαλαλγία. Η βαριά υπερασβεστιαμία μπορεί να είναι μια απειλητική για τη ζωή κατάσταση που απαιτεί επείγουσα ιατρική φροντίδα και προσεκτική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ομοιόσταση ασβεστίου, παραθορμόνες και ανάλογα, κωδικός ATC: H05AA03

#### Μηχανισμός δράσης

Η ενδογενής παραθορμόνη (PTH) εκκρίνεται από τους παραθυρεοειδείς αδένες ως ένα πολυπεπτιδίο 84 αμινοξέων. Η PTH ασκεί τη δράση της μέσω μεμβρανικών υποδοχέων παραθορμόνης, που υπάρχουν στα οστά, στους νεφρούς και στο νευρικό ιστό. Οι υποδοχείς παραθορμόνης ανήκουν στην οικογένεια των υποδοχέων συζευγμένων με G-πρωτεΐνες.

Η PTH έχει ποικίλες σημαντικές φυσιολογικές λειτουργίες που περιλαμβάνουν τον κεντρικό της ρόλο στη διατήρηση των επιπέδων ασβεστίου και φωσφόρου ορού εντός αυστηρά ρυθμισμένων επιπέδων, στη ρύθμιση της νεφρικής απέκκρισης του ασβεστίου και του φωσφόρου, στην ενεργοποίηση της βιταμίνης D και στη διατήρηση του φυσιολογικού οστικού μεταβολισμού.

Το Natpar παράγεται σε *E. coli* χρησιμοποιώντας τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA και είναι πανομοιότυπο με την αλληλουχία 84 αμινοξέων ενδογενούς ανθρώπινης παραθορμόνης.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η PTH (1-84) είναι ο κύριος ρυθμιστής της ομοιόστασης του ασβεστίου πλάσματος. Στους νεφρούς, η PTH(1-84) αυξάνει τη νεφρική σωληναριακή επαναρρόφηση του ασβεστίου και προωθεί την απέκκριση του φωσφόρου.

Η συνολική δράση της PTH είναι να αυξάνει τη συγκέντρωση ασβεστίου ορού, να μειώνει την απέκκριση του ασβεστίου στα ούρα και να μειώνει τη συγκέντρωση του φωσφόρου ορού.

Το Natpar έχει την ίδια βασική αλληλουχία αμινοξέων με την ενδογενή παραθορμόνη και μπορεί να αναμένεται να έχει τις ίδιες φυσιολογικές δράσεις.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια και η κλινική αποτελεσματικότητα του Natpar σε ενήλικες με υποπαραθυρεοειδισμό προέρχεται από 1 τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη και μια ανοικτή μελέτη παράτασης. Σε αυτές τις μελέτες, το Natpar ήταν αυτοχορηγούμενο, με ημερήσιες δόσεις που κυμαίνονταν από 25 έως 100 μικρογραμμάρια ανά υποδόρια ένεση.

#### Μελέτη 1 – REPLACE

Ο στόχος αυτής της μελέτης ήταν να διατηρηθεί το ασβέστιο ορού με το Natpar, μειώνοντας ή αντικαθιστώντας παράλληλα το ασβέστιο από του στόματος και την ενεργή βιταμίνη D. Η μελέτη ήταν μια διάρκειας 24 εβδομάδων τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη. Σε αυτή τη μελέτη, ασθενείς με χρόνια υποπαραθυρεοειδισμό που λάμβαναν ασβέστιο και ενεργές μορφές βιταμίνης D (μεταβολίτης ή ανάλογα βιταμίνης D) τυχαιοποιήθηκαν στο Natpar (n=84) ή σε εικονικό φάρμακο (n=40). Η μέση ηλικία ήταν τα 47,3 έτη (εύρος 19 έως 74 ετών) και το 79% ήταν γυναίκες. Οι ασθενείς είχαν υποπαραθυρεοειδισμό για 13,6 χρόνια κατά μέσο όρο.

Κατά την τυχαιοποίηση, οι ενεργές μορφές της βιταμίνης D μειώθηκαν κατά 50% και οι ασθενείς κατανεμήθηκαν στο Natpar 50 μικρογραμμάρια ημερησίως ή σε εικονικό φάρμακο. Η τυχαιοποίηση

ακολουθήθηκε από μια φάση τιτλοποίησης 12 εβδομάδων του Natpar και μια 12 εβδομάδων φάση διατήρησης της δόσης του Natpar.

Ενενήντα τοις εκατό των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν ολοκλήρωσαν 24 εβδομάδες θεραπείας.

Για την ανάλυση αποτελεσματικότητας, τα άτομα που πληρούσαν τρία στοιχεία ενός τριμερούς κριτηρίου ανταπόκρισης θεωρήθηκαν ανταποκρινόμενοι. Ο ανταποκρινόμενος ορίστηκε χρησιμοποιώντας ένα σύνθετο πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας με τουλάχιστον 50% μείωση από την αρχική δόση ενεργού βιταμίνης D ΚΑΙ τουλάχιστον 50% μείωση από την αρχική δόση του από του στόματος ασβεστίου ΚΑΙ μια διορθωμένη ως προς αλβουμίνη συγκέντρωση ολικού ασβεστίου ορού σταθερή ή κανονικοποιημένη σε σύγκριση με την τιμή κατά την έναρξη (βασική κατάσταση) ( $\geq 1,875$  mmol/L) που δεν υπερέβη το ανώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους εργαστηριακών τιμών.

Στη λήξη της θεραπείας, 46/84 (54,8%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Natpar πέτυχαν το πρωτεύον τελικό σημείο έναντι 1/40 (2,5%) με το εικονικό φάρμακο ( $p < 0,001$ ).

Την Εβδομάδα 24, για τους ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη, 34/79 (43%) ασθενείς που έλαβαν το Natpar ήταν ανεξάρτητοι θεραπείας με ενεργή βιταμίνη D και λάμβαναν όχι περισσότερο από 500 mg κιτρικού ασβεστίου, σε σύγκριση με 2/33 (6,1%) των ασθενών με το εικονικό φάρμακο ( $p < 0,001$ ).

Εξήντα εννιά τοις εκατό (58/84) των ατόμων που τυχαιοποιήθηκαν στο Natpar έδειξαν μείωση στο ασβέστιο από του στόματος κατά  $\geq 50\%$  σε σύγκριση με το 7,5% (3/40) των ατόμων που τυχαιοποιήθηκαν στο εικονικό φάρμακο. Η μέση ποσοστιαία αλλαγή από την έναρξη θεραπείας (βασική κατάσταση) στο ασβέστιο από του στόματος ήταν -51,8% (T.A. 44,6) σε άτομα που λάμβαναν Natpar σε σύγκριση με 6,5% (T.A. 38,5) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου ( $p < 0,001$ ). Επιπλέον, το 87% (73/84) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το Natpar έδειξε  $\geq 50\%$  μείωση στην από στόματος ενεργή βιταμίνη D έναντι του 45% (18/40) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

#### *Μελέτη 2 – RACE*

Η μελέτη 2 είναι μια εξαιτής, μακροπρόθεσμη, ανοικτή μελέτη επέκτασης, με ημερήσια υποδόρια χορήγηση Natpar σε άτομα με υποπαραθυρεοειδισμό τα οποία ολοκλήρωσαν προηγούμενες μελέτες με το Natpar.

Συνολικά 49 άτομα εγγράφηκαν στη μελέτη. Τα άτομα αυτά έλαβαν δόσεις των 25 μικρογραμμαρίων, των 50 μικρογραμμαρίων, των 75 μικρογραμμαρίων ή των 100 μικρογραμμαρίων/ημέρα για περίπου 72 μήνες (μέση τιμή 2.038 ημέρες (~5,6 έτη)). Ο ελάχιστος χρόνος έκθεσης στο Natpar ήταν 41 ημέρες και ο μέγιστος ήταν 2.497 ημέρες (~6,8 έτη).

Το 61,2 % (30/49) των ατόμων πληρούσαν το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας στο τέλος της θεραπείας, το οποίο ορίζεται ως η διορθωμένη ως προς αλβουμίνη συγκέντρωση ολικού ασβεστίου ορού η οποία ήταν κανονικοποιημένη ή σταθερή σε σύγκριση με την τιμή κατά τη βασική τιμή έναρξης και δεν υπερέβαινε το ανώτερο φυσιολογικό όριο,  $\geq 50\%$  μείωση από τη βασική τιμή ή  $\leq 500$  mg της ημερήσιας υποκατάστασης ασβεστίου, και  $\geq 50\%$  μείωση από τη βασική κατάσταση ή  $\leq 0,25$  μg της ημερήσιας υποκατάστασης καλσιτριόλης.

Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν τη διατήρηση των φυσιολογικών επιδράσεων του Natpar επί 72 μήνες συμπεριλαμβανομένης της διατήρησης των μέσων διορθωμένων ως προς αλβουμίνη επιπέδων ασβεστίου ορού ( $n=49$ , 2,09 (SD 0,174) mmol/L κατά την έναρξη,  $n=38$ , 2,08 (SD 0,167) mmol/L στους 72 μήνες), της μείωσης στο φωσφόρο ορού ( $n=49$ , 1,56 (SD 0,188) mmol/L κατά την έναρξη,  $n=36$ , 1,26 (SD 0,198) mmol/L στους 72 μήνες) και της διατήρησης φυσιολογικού του γινόμενου φωσφόρου-ασβεστίου ( $< 4,4$  mmol<sup>2</sup>/L<sup>2</sup>) για όλα τα άτομα ( $n=49$  κατά την έναρξη,  $n=36$  στους 72 μήνες).

Οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις συμπεριέλαβαν τη μείωση της μέσης απέκκρισης ασβεστίου στα ούρα εντός φυσιολογικού ορίου ( $n=48$ , 8,92 (SD 5,009) mmol/ημέρα κατά την έναρξη,  $n=32$ , 5,63(SD

3,207) mmol/ημέρα στους 72 μήνες) και τη σταθεροποίηση εντός φυσιολογικών ορίων των μέσων επιπέδων κρεατινίνης ορού (n=49, 84,7 (SD 18,16) μmol/L κατά την έναρξη, n=38, 78,2 (SD 18,52) μmol/L στους 72 μήνες). Επιπλέον, διατηρήθηκε φυσιολογική η οστική πυκνότητα.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Natpar σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον υποπαραθυροειδισμό (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η φαρμακοκινητική του Natpar έπεται από υποδόρια χορήγηση στο μηρό ατόμων με υποπαραθυροειδισμό ήταν συνεπής με εκείνη που παρατηρήθηκε σε υγιείς μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οι οποίες έλαβαν παραθορμόνη στο μηρό και στην κοιλία.

#### Απορρόφηση

Το Natpar που χορηγήθηκε υποδορίως είχε απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα 53%.

#### Κατανομή

Το Natpar έπεται από ενδοφλέβια χορήγηση έχει όγκο κατανομής 5,35 L σε σταθερή κατάσταση.

#### Βιομετασχηματισμός

*In vitro* και *in vivo* μελέτες κατέδειξαν ότι η κάθαρση του Natpar είναι κυρίως μια ηπατική διαδικασία με τους νεφρούς να διαδραματίζουν μικρότερο ρόλο.

#### Αποβολή

Στο ήπαρ, η παραθορμόνη διασπάται από καθεψίνες. Στους νεφρούς, η παραθορμόνη και τα C-τελικά θραύσματα απεκρίνονται μέσω σπειραματικής διήθησης.

#### Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Η παραθορμόνη (rDNA) αξιολογήθηκε σε μια ανοικτή μελέτη PK/PD (φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής) στην οποία 7 ασθενείς με υποπαραθυροειδισμό έλαβαν απλές υποδόριες δόσεις των 50 και 100 μικρογραμμαρίων με ένα 7-ήμερο μεσοδιάστημα έκπλυσης μεταξύ των δόσεων.

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (μέση  $T_{max}$ ) του Natpar επιτυγχάνονται εντός 5 έως 30 λεπτών και μια δεύτερη συνήθως μικρότερη μέγιστη συγκέντρωση σε 1 έως 2 ώρες. Ο φαινομενικός τελικός χρόνος ημιζωής ( $t_{1/2}$ ) ήταν 3,02 και 2,83 ώρες για τη δόση των 50 και 100 μικρογραμμαρίων, αντίστοιχα. Οι μέγιστες μέσες αυξήσεις του ασβεστίου ορού, που πραγματοποιήθηκαν στις 12 ώρες, ήταν περίπου 0,125 mmol/L και 0,175 mmol/L με τη δόση των 50 και 100 μικρογραμμαρίων αντίστοιχα.

#### Επίδραση στο μεταβολισμό μετάλλων

Η θεραπεία με το Natpar αυξάνει τη συγκέντρωση του ασβεστίου ορού σε ασθενείς με υποπαραθυροειδισμό και αυτή η αύξηση πραγματοποιείται με τρόπο που σχετίζεται με τη δόση. Μετά από μια εφάπαξ ένεση παραθορμόνης (rDNA), το μέσο ολικό ασβέστιο ορού έφτασε το μέγιστο επίπεδο του μεταξύ 10 και 12 ωρών. Η ασβεστιαϊκή ανταπόκριση διατηρήθηκε για περισσότερες από 24 ώρες μετά τη χορήγηση.

#### *Απέκκριση ασβεστίου στα ούρα*

Η θεραπεία με το Natpar δημιουργεί μείωση στην απέκκριση ασβεστίου στα ούρα κατά 13 και 23% (δόση των 50 και 100 μικρογραμμαρίων αντίστοιχα) έως το ναδίρ στο χρονικό σημείο 3 έως 6 ωρών, που επιστρέφει στα προ χορήγησης επίπεδα μέχρι 16 έως 24 ώρες.

#### *Φωσφορικά*

Έπειτα από ένεση με Natpar, τα επίπεδα φωσφόρου ορού μειώνονται αναλογικά με τα επίπεδα PTH(1-84) κατά τις πρώτες 4 ώρες και διαρκούν επί 24 ώρες μετά την ένεση.

#### *Ενεργή βιταμίνη D*

Η 1,25(OH)<sub>2</sub>D ορού αυξάνεται έπειτα από μια μεμονωμένη δόση Natpar σε μέγιστα επίπεδα σε περίπου 12 ώρες με επιστροφή κοντά στα επίπεδα βασικής κατάστασης μέσα σε 24 ώρες. Μεγαλύτερη αύξηση στα επίπεδα της 1,25(OH)<sub>2</sub>D στον ορό παρατηρήθηκε με τη δόση των 50 μικρογραμμαρίων από ό,τι με τη δόση των 100 μικρογραμμαρίων, πιθανώς λόγω άμεσης αναστολής του ενζύμου 25-υδροξυβιταμίνη D-1-υδροξυλάση στους νεφρούς από ασβέστιο ορού.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Μια φαρμακοκινητική μελέτη σε άτομα χωρίς υποπαραθυρεοειδισμό διεξήχθη σε 6 άντρες και 6 γυναίκες με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (ταξινόμηση κατά Child-Pugh 7-9 [Κατηγορία Β] σε σύγκριση με μια αντίστοιχη ομάδα 12 ατόμων με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Έπειτα από μια μεμονωμένη υποδόρια δόση των 100 μικρογραμμαρίων, οι τιμές της μέσης C<sub>max</sub> και οι διορθωμένες από τη βασική κατάσταση τιμές C<sub>max</sub> ήταν 18% έως 20% μεγαλύτερες στα άτομα με μέτρια δυσλειτουργία παρά σε εκείνα με φυσιολογική λειτουργία. Δεν υπήρχαν φαινομενικές διαφορές στα προφίλ συγκέντρωσης-χρόνου του ολικού ασβεστίου ορού μεταξύ των 2 ομάδων ηπατικής λειτουργίας. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας για το Natpar σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία.

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η φαρμακοκινητική έπειτα από μια μεμονωμένη υποδόρια δόση Natpar των 100 μικρογραμμαρίων αξιολογήθηκε σε 16 μη δυσλειτουργικά άτομα (κάθαρση κρεατινίνης (CL<sub>cr</sub>) > 80 mL/λεπτό) και σε 16 άτομα με νεφρική δυσλειτουργία. Η μέση μέγιστη συγκέντρωση (C<sub>max</sub>) της PTH έπειτα από 100 μικρογραμμάρια παραθορμόνης (rDNA) σε άτομα με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CL<sub>cr</sub> 30 έως 80 mL/λεπτό) ήταν περίπου 23% υψηλότερη από εκείνη που παρατηρήθηκε σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η έκθεση σε PTH όπως μετρήθηκε από την AUC<sub>0-last</sub> και τη διορθωμένη από τη βασική κατάσταση AUC<sub>0-last</sub> ήταν περίπου 3,9% και 2,5% αντίστοιχα, υψηλότερη από εκείνη που παρατηρήθηκε σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Βάσει αυτών των αποτελεσμάτων, καμία ρύθμιση δόσης δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CL<sub>cr</sub> 30 έως 80 mL/λεπτό). Δεν διεξήχθησαν μελέτες σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία.

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Φαρμακοκινητικά δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν είναι διαθέσιμα.

##### *Ηλικιωμένοι*

Οι κλινικές μελέτες με το Natpar δεν περιελάμβαναν επαρκείς αριθμούς ατόμων ηλικίας 65 ετών και άνω ώστε να προσδιοριστεί εάν η ανταπόκριση σε αυτά τα άτομα είναι διαφορετική από τα νεότερα άτομα.

##### *Φύλο*

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές διαφορές φύλου στη μελέτη REPLACE.

##### *Σωματικό βάρος*

Δεν απαιτείται ρύθμιση δόσης βάσει του σωματικού βάρους.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, μεταλλαξιγένεσης, τοξικότητας στη γονιμότητα και στη γενική αναπαραγωγική ικανότητα, καθώς και στην τοπική ανοχή.

Αρουραίοι που έλαβαν θεραπεία με ημερήσιες ενέσεις Natpar για 2 χρόνια είχαν δόσοεξαρτώμενο υπερβολικό οστικό σχηματισμό και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης οστικών όγκων, συμπεριλαμβανομένου του οστεοσαρκώματος, πιθανότατα λόγω ενός μη γονοτοξικού μηχανισμού. Λόγω των διαφορών στη φυσιολογία οστών σε αρουραίους και ανθρώπους, η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη. Δεν παρατηρήθηκαν οστεοσαρκώματα σε κλινικές δοκιμές.

Το Natpar δεν επηρέασε αρνητικά τη γονιμότητα ή την πρόιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη σε αρουραίους, την εμβρυϊκή ανάπτυξη σε αρουραίους και κουνιόλους, ή την προ/μετα-γεννητική ανάπτυξη σε αρουραίους. Μια ελάχιστη ποσότητα Natpar απεκκρίνεται στο γάλα σε θηλάζοντες αρουραίους.

Σε πιθήκους που λαμβάνουν ημερήσιες υποδόριες δόσεις για 6 μήνες, υπήρξε αυξημένη εμφάνιση μεταλλοποίησης των νεφρικών σωληναρίων σε επίπεδα έκθεσης 2,7 φορές των κλινικών επιπέδων έκθεσης στην υψηλότερη δόση.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

#### Κόνις

Χλωριούχο νάτριο

Μανιτόλη

Μονοϋδρικό κιτρικό οξύ

Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)

#### Διαλύτης

Μετακρεζόλη

Ενέσιμο ύδωρ

### 6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

#### Ανασυσταμένο διάλυμα

Μετά την ανασύσταση, η χημική και φυσική σταθερότητα του διαλύματος κατά τη χρήση έχει καταδειχτεί για έως 14 ημέρες όταν φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C – 8°C) και για έως 3 ημέρες όταν φυλάσσεται εκτός ψυγείου σε θερμοκρασία όχι άνω των 25°C κατά τη διάρκεια της περιόδου 14 ημερών.

Διατηρείτε την πένα που περιέχει ένα ανασυσταθέν φυσίγγιο καλά κλεισμένη, για να προστατεύεται από το φως.

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φυσίγγιο μέσα στη θήκη φυσιγγίου στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το γυάλινο φυσίγγιο διπλού θαλάμου εντός της θήκης φυσιγγίου είναι κατασκευασμένο από γυαλί τύπου Ι με 2 ελαστικά πώματα εισχώρησης από βρωμοβουτύλιο και ένα πρεσαριστό πώμα (αλουμινίου) με ελαστικό σφράγισμα από βρωμοβουτύλιο.

### Natpar 25 μικρογραμμάρια

Κάθε φυσίγγιο στη μωβ θήκη φυσιγγίου περιέχει 350 μικρογραμμάρια παραθορμόνης (rDNA) ως κόνις στον πρώτο θάλαμο και 1.000 μικρολίτρα διαλύτη στο δεύτερο θάλαμο (αντιστοιχεί σε 14 δόσεις).

### Natpar 50 μικρογραμμάρια

Κάθε φυσίγγιο στην κόκκινη θήκη φυσιγγίου περιέχει 700 μικρογραμμάρια παραθορμόνης (rDNA) ως κόνις στον πρώτο θάλαμο και 1.000 μικρολίτρα διαλύτη στο δεύτερο θάλαμο (αντιστοιχεί σε 14 δόσεις).

### Natpar 75 μικρογραμμάρια

Κάθε φυσίγγιο στη γκρι θήκη φυσιγγίου περιέχει 1.050 μικρογραμμάρια παραθορμόνης (rDNA) ως κόνις στον πρώτο θάλαμο και 1.000 μικρολίτρα διαλύτη στο δεύτερο θάλαμο (αντιστοιχεί σε 14 δόσεις).

### Natpar 100 μικρογραμμάρια

Κάθε φυσίγγιο στη μπλε θήκη φυσιγγίου περιέχει 1.400 μικρογραμμάρια παραθορμόνης (rDNA) ως κόνις στον πρώτο θάλαμο και 1.000 μικρολίτρα διαλύτη στο δεύτερο θάλαμο (αντιστοιχεί σε 14 δόσεις).

Μέγεθος συσκευασίας: Κουτί που περιέχει 2 φυσιγγία.

Τα χρώματα στο κουτί/φυσίγγιο χρησιμοποιούνται για να υποδείξουν τις διαφορετικές περιεκτικότητες:

25 μικρογραμμάρια – Μωβ

50 μικρογραμμάρια – Κόκκινο

75 μικρογραμμάρια – Γκρι

100 μικρογραμμάρια – Μπλε

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Η παραθορμόνη (rDNA) ενίεται χρησιμοποιώντας το φυσίγγιο με μια επαναχρησιμοποιήσιμη συσκευή τύπου πένα. Κάθε συσκευή τύπου πένα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από έναν ασθενή. Μια νέα στείρα βελόνα πρέπει να χρησιμοποιείται για κάθε ένεση. Να χρησιμοποιείτε βελόνες πένα 31 Gx 8 mm. Μετά την ανασύσταση το υγρό πρέπει να είναι άχρωμο και ουσιαστικά ελεύθερο από ξένα σωματίδια. Η παραθορμόνη (rDNA) δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εάν το ανασυσταμένο διάλυμα είναι θολό, χρωματισμένο ή περιέχει ορατά σωματίδια.

**ΜΗΝ ΑΝΑΤΑΡΑΣΣΕΤΕ** κατά την ανασύσταση ή μετά από αυτή. Η ανατάραξη ενδέχεται να προκαλέσει μετουσίωση της δραστικής ουσίας.

Διαβάστε τις οδηγίες χρήσης που παρέχονται στο φύλλο οδηγιών πριν χρησιμοποιήσετε την επαναχρησιμοποιήσιμη συσκευή τύπου πένα.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Απριλίου 2017  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22 Μαρτίου 2022

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.



## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

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

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

**B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στο άρθρο 9 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 507/2006 και κατά συνέπεια ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει τις PSURs κάθε 6 μήνες.

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

• **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS): Προκειμένου να συλλεχθούν μακροπρόθεσμα δεδομένα σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει τα αποτελέσματα μιας μελέτης βάσει των δεδομένων που θα προκύψουν από ένα μητρώο ασθενών με υποπαραθυροειδισμό και οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με το NATPAR. Ο ΚΑΚ θα πρέπει να συλλέξει δεδομένα για τα σκληρά τελικά σημεία (οστά, ασβέστωση μαλακών μορίων και νεφρική λειτουργία), μαζί με δεδομένα σχετικά με την υπερασβεστιουρία και την ποιότητα ζωής.  Η τελική έκθεση της κλινικής μελέτης θα πρέπει να υποβληθεί μέχρι τις:	Ο ΚΑΚ θα σχεδιάσει να περιληφθούν τακτικές εκθέσεις προόδου του μητρώου στην ΕΠΠΑ.  31 Δεκεμβρίου 2035

#### **Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α (4) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Προκειμένου να επιβεβαιωθεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του NATPAR στη θεραπεία ασθενών με χρόνια υποπαραθυροειδισμό οι οποίοι δεν μπορούν να είναι επαρκώς ελεγχόμενοι μόνο με την τυπική θεραπεία, ο ΚΑΚ θα διεξαγάγει μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή για τη σύγκριση του NATPAR με την Πρότυπη Φροντίδα και με εναλλακτική χορήγηση δόσης σύμφωνα με ένα συμφωνημένο πρωτόκολλο.  Η έκθεση της κλινικής μελέτης θα πρέπει να υποβληθεί μέχρι τις:	30 Ιουνίου 2025

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

## ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

### ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

#### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Natpar 25 μικρογραμμάρια/δόση κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
Natpar 50 μικρογραμμάρια/δόση κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
Natpar 75 μικρογραμμάρια/δόση κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
Natpar 100 μικρογραμμάρια/δόση κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
Παραθορμόνη (rDNA)

#### 2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δόση περιέχει 25 μικρογραμμάρια παραθορμόνης (rDNA) σε διάλυμα 71,4 μικρολίτρων έπειτα από ανασύσταση.

Κάθε φυσίγγιο περιέχει 350 μικρογραμμάρια παραθορμόνης (rDNA).

Κάθε δόση περιέχει 50 μικρογραμμάρια παραθορμόνης (rDNA) σε διάλυμα 71,4 μικρολίτρων έπειτα από ανασύσταση.

Κάθε φυσίγγιο περιέχει 700 μικρογραμμάρια παραθορμόνης (rDNA).

Κάθε δόση περιέχει 75 μικρογραμμάρια παραθορμόνης (rDNA) σε διάλυμα 71,4 μικρολίτρων έπειτα από ανασύσταση.

Κάθε φυσίγγιο περιέχει 1050 μικρογραμμάρια παραθορμόνης (rDNA).

Κάθε δόση περιέχει 100 μικρογραμμάρια παραθορμόνης (rDNA) σε διάλυμα 71,4 μικρολίτρων έπειτα από ανασύσταση.

Κάθε φυσίγγιο περιέχει 1400 μικρογραμμάρια παραθορμόνης (rDNA).

#### 3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Χλωριούχο νάτριο, μανιτόλη, μονοϋδρικό κιτρικό οξύ, μετακρεζόλη, υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH), ενέσιμο ύδωρ.

#### 4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

2 φυσίγγια εντός των θηκών τους

#### 5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Υποδόρια χρήση.

Χρήση με συσκευή ανάμιξης, πένα Natpar, βελόνες πέννας

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Απορρίψτε το αναμεμιγμένο φυσιγγιο μετά από 14 ημέρες.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**Φυλάσσετε σε ψυγείο.**

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φυσιγγιο μέσα στη θήκη φυσιγγίου στο εξωτερικό κουτί, για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch, Block 2 Miesian Plaza, 50 – 58 Baggot Street Lower, Dublin 2, D02 HW68, Ιρλανδία.

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1078/001

EU/1/15/1078/002

EU/1/15/1078/003

EU/1/15/1078/004

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Natpar 25  
Natpar 50  
Natpar 75  
Natpar 100

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΘΗΚΗΣ ΦΥΣΙΓΓΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Natpar 25 mcg/δόση κόνις για ενέσιμο διάλυμα  
Natpar 50 mcg/δόση κόνις για ενέσιμο διάλυμα  
Natpar 75 mcg/δόση κόνις για ενέσιμο διάλυμα  
Natpar 100 mcg/δόση κόνις για ενέσιμο διάλυμα  
Παραθορμόνη (rDNA)  
Υποδόρια

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΚΕΙΜΕΝΟ ΓΛΩΤΤΙΑΑΣ ΥΠΕΝΘΥΜΙΣΗΣ (περιλαμβάνεται στη συσκευασία)**

Προσαρτήστε τη βελόνα πριν την ανάμιξη  
Βλ. Οδηγίες χρήσης

## **Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**Natpar 25** μικρογραμμάρια/δόση κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
**Natpar 50** μικρογραμμάρια/δόση κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
**Natpar 75** μικρογραμμάρια/δόση κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
**Natpar 100** μικρογραμμάρια/δόση κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα  
Παραθορμόνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Natpar και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Natpar
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Natpar
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Natpar
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες
7. Οδηγίες χρήσης

### **1. Τι είναι το Natpar και ποια είναι η χρήση του**

**Τι είναι το Natpar;**

Το Natpar είναι ένα υποκατάστατο ορμονών για ενήλικες με υπολειπουργικούς παραθυρεοειδείς αδένες, μια κατάσταση γνωστή ως «υποπαραθυρεοειδισμός».

Ο υποπαραθυρεοειδισμός είναι μια νόσος που προκαλείται από χαμηλά επίπεδα της παραθορμόνης, η οποία παράγεται από τους παραθυρεοειδείς αδένες στο λαιμό. Αυτή η ορμόνη ελέγχει την ποσότητα του ασβεστίου και του φωσφόρου στο αίμα και στα ούρα.

Εάν τα επίπεδά σας στην παραθορμόνη είναι πολύ χαμηλά, μπορεί να έχετε χαμηλό επίπεδο ασβεστίου στο αίμα. Το χαμηλό ασβέστιο μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα σε πολλά σημεία του σώματός σας, μεταξύ των οποίων τα οστά, η καρδιά, το δέρμα, οι μύες, οι νεφροί, ο εγκέφαλος και τα νεύρα. Για τον κατάλογο των συμπτωμάτων του χαμηλού ασβεστίου, βλ. παράγραφο 4.

Το Natpar είναι μια συνθετική μορφή της παραθορμόνης η οποία σας βοηθά να διατηρείτε τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου στο αίμα και στα ούρα σας σε φυσιολογικό επίπεδο.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Natpar

### Μην χρησιμοποιήσετε το Natpar

- σε περίπτωση αλλεργίας στην παραθορμόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν έχετε ή είχατε υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία στο σκελετό
- εάν έχετε καρκίνο των οστών ή άλλο καρκίνο που έχει εξαπλωθεί στα οστά σας
- εάν διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξετε ένα τύπο καρκίνου των οστών που ονομάζεται οστεοσάρκωμα (για παράδειγμα, εάν έχετε νόσο του Paget ή άλλη οστική νόσο)
- εάν κάποια εξέταση αίματος δείχνει ότι έχετε ανεξήγητες αυξήσεις στην αλκαλική φωσφατάση των οστών
- εάν έχετε ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό, μια σπάνια κατάσταση όπου το σώμα δεν ανταποκρίνεται επαρκώς στην παραθορμόνη που παράγεται από το σώμα

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας, πριν χρησιμοποιήσετε το Natpar.

Εάν λαμβάνετε θεραπεία με το Natpar, ενδέχεται να έχετε ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με χαμηλά ή υψηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας (βλ. παράγραφο 4 για αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες).

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πιο πιθανό να συμβούν:

- όταν ξεκινάτε το Natpar,
- εάν αλλάξετε τη δόση του Natpar που παίρνετε,
- εάν ξεχάσετε μια από τις ημερήσιες ενέσεις σας,
- εάν σταματήσετε να παίρνετε το Natpar για μικρό διάστημα ή τελείως.

Μπορεί να σας δοθούν φάρμακα για την αντιμετώπιση ή την πρόληψη αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών, ή μπορεί να σας ζητηθεί να σταματήσετε ορισμένα από τα φάρμακα που παίρνετε. Αυτά τα φάρμακα περιέχουν ασβέστιο ή βιταμίνη D.

Εάν τα συμπτώματά σας είναι σοβαρά, ο γιατρός σας ενδέχεται να σας δώσει επιπρόσθετη ιατρική θεραπεία.

Ο γιατρός σας θα ελέγξει τα επίπεδα του ασβεστίου σας. Μπορεί να χρειαστεί να αλλάξετε τη δόση του Natpar που παίρνετε ή να σταματήσετε τις ενέσεις για μικρό διάστημα.

### Εξετάσεις και έλεγχοι

Ο γιατρός σας θα ελέγξει πώς ανταποκρίνεστε στη θεραπεία:

- κατά τις πρώτες 7 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας και
- εάν αλλάξει η δόση σας.

Αυτό θα γίνει χρησιμοποιώντας εξετάσεις για τη μέτρηση του επιπέδου του ασβεστίου στο αίμα ή στα ούρα σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να αλλάξετε την ποσότητα ασβεστίου ή βιταμίνης D που παίρνετε (σε οποιαδήποτε μορφή, συμπεριλαμβανομένων των τροφών που είναι πλούσιες σε ασβέστιο).

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Natpar, εάν υποφέρετε από νεφρόλιθους.

### Παιδιά και έφηβοι

Το Natpar δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

## **Άλλα φάρμακα και Natpar**

Ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, μεταξύ των οποίων τα εξής:

- διγοξίνη, επίσης γνωστή ως δακτυλίτιδα, ένα φάρμακο για την καρδιά
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης, που ονομάζονται διφωσφονικά, όπως το αλενδρονικό οξύ
- φάρμακα που μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας, όπως το λίθιο ή ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται, για να αυξήσουν την ποσότητα των ούρων (διουρητικά).

## **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας, πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Είναι περιορισμένες οι πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια του Natpar σε έγκυο γυναίκα. Το Natpar έχει φανεί ότι περνά στο μητρικό γάλα σε αρουραίους, αλλά δεν είναι γνωστό εάν το Natpar θα περάσει στο μητρικό γάλα στον άνθρωπο.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει, εάν θα ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Natpar. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει επίσης, εάν θα πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, εάν μείνετε έγκυος ή ξεκινήσετε να θηλάζετε, ενόσω το παίρνετε.

Δεν είναι γνωστό εάν το Natpar έχει επιδράσεις στη γονιμότητα.

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Natpar δεν έχει επίδραση στην ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Ωστόσο, ο ίδιος ο υποπαραθυρεοειδισμός ενδέχεται να επηρεάσει την ικανότητά σας να συγκεντρώνετε. Εάν η ικανότητά σας να συγκεντρώνετε είναι διαταραγμένη, δε θα πρέπει να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε μηχανήματα έως ότου η ικανότητά σας να συγκεντρώνετε βελτιωθεί.

## **Το Natpar περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Natpar**

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα σας εκπαιδεύσουν για το πώς να χρησιμοποιήσετε την πένα Natpar.

Το Natpar χορηγείται ως υποδόρια (κάτω από το δέρμα) ένεση κάθε ημέρα, χρησιμοποιώντας μια πένα που θα σας βοηθήσει να ενέσετε το φάρμακό σας.

Η «επαναχρησιμοποιήσιμη συσκευή τύπου πέννας Natpar» θα ονομάζεται «πένα Natpar» ή «πένα» σε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης.

## **Δόση**

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Natpar είναι 50 μικρογραμμάρια ανά ημέρα.

- Ωστόσο, ο γιατρός σας ενδέχεται να ξεκινήσει τη θεραπεία σας με 25 μικρογραμμάρια ανά ημέρα βάσει του αποτελέσματος της αιματολογικής εξέτασης.
- Μετά από 2 έως 4 εβδομάδες, ο γιατρός σας ενδέχεται να ρυθμίσει τη δόση.

Η δόση του Natpar ποικίλλει από άτομο σε άτομο. Κάθε άτομο μπορεί να χρειάζεται μεταξύ 25 και 100 μικρογραμμάρια Natpar ανά ημέρα.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να πάρετε άλλα φάρμακα όπως συμπληρώματα ασβεστίου ή βιταμίνη D ενόσω παίρνετε το Natpar. Ο γιατρός σας θα σας πει πόση ποσότητα θα πρέπει να παίρνετε κάθε ημέρα.

### **Πώς να χρησιμοποιήσετε την πένα**

Διαβάστε την «**Παράγραφο 7. Οδηγίες χρήσης**» στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν χρησιμοποιήσετε την πένα.

Μη χρησιμοποιήσετε την πένα εάν το διάλυμα είναι θολό ή χρωματισμένο ή εάν περιέχει ορατά σωματίδια.

Προτού χρησιμοποιηθεί η πένα για πρώτη φορά, το φάρμακο πρέπει να αναμιχθεί.

Αφότου έχετε αναμίξει το φάρμακο, η πένα Natpar είναι έτοιμη προς χρήση και το φάρμακο μπορεί να ενεθεί κάτω από το δέρμα στο μηρό σας. Κάντε την ένεση στον άλλο μηρό την επόμενη ημέρα και συνεχίστε να εναλλάσσετε μεταξύ των δύο μηρών.

Συνιστάται ιδιαιτέρως κάθε φορά που λαμβάνετε μια δόση Natpar, να καταγράφεται το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος προκειμένου να διατηρείται ένα αρχείο των παρτίδων που χρησιμοποιήθηκαν.

### **Για πόσο διάστημα να το χρησιμοποιήσετε**

Συνεχίστε να χρησιμοποιείτε το Natpar για όσο διάστημα το συνταγογραφεί για εσάς ο γιατρός σας.

### **Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Natpar από την κανονική**

Εάν, κατά λάθος, ενέσετε περισσότερες από μια δόση Natpar σε μια ημέρα, επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας αμέσως.

### **Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Natpar**

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Natpar (ή δεν μπορείτε να κάνετε την ένεση τη συνηθισμένη ώρα), κάντε την ένεση το συντομότερο δυνατόν, αλλά μην ενέσετε περισσότερη ποσότητα από μία δόση την ίδια ημέρα.

Πάρτε την επόμενη δόση Natpar τη συνηθισμένη ώρα την επόμενη ημέρα. Μπορεί να χρειαστείτε να πάρετε περισσότερα συμπληρώματα ασβεστίου, εάν έχετε σημεία χαμηλού ασβεστίου στο αίμα, βλ. παράγραφο 4 για συμπτώματα.

Μην ενέσετε διπλή δόση, για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

### **Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Natpar**

Συζητήστε με το γιατρό σας, εάν θέλετε να σταματήσετε τη θεραπεία με το Natpar.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

##### Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες πιθανώς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να συμβούν όταν χρησιμοποιείτε το Natpar:

- Πολύ συχνές: υψηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας, που μπορεί να συμβεί πιο συχνά, όταν ξεκινάτε τη θεραπεία με το Natpar.
- Πολύ συχνές: χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας, που μπορεί να συμβεί πιο συχνά, εάν σταματήσετε απότομα να παίρνετε το Natpar.

Τα συμπτώματα που σχετίζονται με υψηλά ή χαμηλά επίπεδα ασβεστίου περιλαμβάνονται στον ακόλουθο κατάλογο. Εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.

##### Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- κεφαλαλγίες\*<sup>†</sup>
- μυρμηκίαση και αιμωδία του δέρματος<sup>†</sup>
- διάρροια\*<sup>†</sup>
- ναυτία και έμετος\*
- αρθραλγία\*
- μυϊκοί σπασμοί<sup>†</sup>

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- αίσθημα νευρικότητας ή άγχους<sup>†</sup>
- προβλήματα ύπνου (αίσθημα υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας ή δυσκολία να κοιμηθείτε το βράδυ)\*
- γρήγορος ή ακανόνιστος καρδιακός παλμός\*<sup>†</sup>
- υψηλή αρτηριακή πίεση\*
- βήχας<sup>†</sup>
- στομαχικό άλγος\*
- μυϊκοί σπασμοί ή μυϊκές κράμπες<sup>†</sup>
- πόνος στους μυς σας<sup>†</sup>
- αυχεναλγία<sup>†</sup>
- πόνος στα άνω και κάτω άκρα σας
- αυξημένο επίπεδο ασβεστίου στα ούρα σας\*
- συχνουρία<sup>†</sup>
- κόπωση και έλλειψη ενέργειας\*
- θωρακικό άλγος
- ερυθρότητα και πόνος στη θέση ένεσης
- δίψα\*
- αντισώματα (παράγονται από το ανοσοποιητικό σας σύστημα) στο Natpar
- σε αιματολογικές εξετάσεις, ο γιατρός ενδέχεται να δει μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D και μαγνησίου<sup>†</sup>

**Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία), όπως: οίδημα του προσώπου, των χειλιών, του στόματος ή της γλώσσας, δύσπνοια, κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση
- επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί) λόγω των χαμηλών επιπέδων ασβεστίου στο αίμα<sup>†</sup>



\*Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να σχετίζονται με υψηλό επίπεδο ασβεστίου στο αίμα σας.

†Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να σχετίζονται με χαμηλό επίπεδο ασβεστίου στο αίμα σας.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο **Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Natpar**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο φυσίγγιο και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

### **Πριν από την ανάμιξη**

- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).
- Μην καταψύχετε.
- Φυλάσσετε το φυσίγγιο μέσα στη θήκη φυσιγγίου στο εξωτερικό κουτί για να προστατευτεί από το φως.

### **Μετά την ανάμιξη**

- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).
- Μην καταψύχετε.
- Διατηρείτε την πένα που περιέχει ένα ανασυσταθέν φυσίγγιο καλά κλεισμένη για να προστατευτεί από το φως.
- Μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο για περισσότερες από 14 ημέρες αφότου αναμιχθεί.
- Να μη χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο, εάν δεν έχει φυλαχθεί σωστά.
- Προτού προσαρτήσετε μια νέα βελόνα στην πένα Natpar, ελέγξτε ότι το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο. Είναι σύνηθες να φαίνονται μικρές φυσαλίδες. Να μη χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο εάν έχει γίνει θολό, χρωματισμένο ή περιέχει ορατά σωματίδια.

Μην πετάτε φάρμακα στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Natpar**

Η δραστική ουσία είναι η παραθορμόνη (rDNA).

Είναι διαθέσιμο σε φυσίγγια 4 διαφορετικών περιεκτικότητας (κάθε φυσίγγιο περιέχει 14 δόσεις):

#### **Natpar 25 μικρογραμμάρια**

Κάθε δόση περιέχει 25 μικρογραμμάρια παραθορμόνης σε διάλυμα 71,4 μικρολίτρων έπειτα από ανασύσταση.

#### Natpar 50 μικρογραμμάρια

Κάθε δόση περιέχει 50 μικρογραμμάρια παραθορμόνης σε διάλυμα 71,4 μικρολίτρων έπειτα από ανασύσταση.

#### Natpar 75 μικρογραμμάρια

Κάθε δόση περιέχει 75 μικρογραμμάρια παραθορμόνης σε διάλυμα 71,4 μικρολίτρων έπειτα από ανασύσταση.

#### Natpar 100 μικρογραμμάρια

Κάθε δόση περιέχει 100 μικρογραμμάρια παραθορμόνης σε διάλυμα 71,4 μικρολίτρων έπειτα από ανασύσταση.

Τα άλλα συστατικά εντός του φυσιγγίου (για όλες τις περιεκτικότητες) είναι:

#### Στην κόνιν:

- χλωριούχο νάτριο
- μανιτόλη
- μονοϋδρικό κιτρικό οξύ
- υδροξείδιο νατρίου (για ρύθμιση του pH)

#### Στον διαλύτη:

- μετακρεζόλη
- ενέσιμο ύδωρ

### **Εμφάνιση του Natpar και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Κάθε φυσίγγιο Natpar περιέχει φάρμακο ως κόνι μαζί με ένα διαλύτη που θα συνθέσουν ένα ενέσιμο διάλυμα. Το φυσίγγιο είναι κατασκευασμένο από γυαλί, με ένα ελαστικό σφράγισμα στο επάνω μέρος. Το φυσίγγιο περιέχεται σε μια πλαστική θήκη φυσιγγίου.

Το Natpar διατίθεται σε μια συσκευασία με 2 φυσιγγία εντός των θηκών τους.

Το χρώμα στο κουτί/φυσίγγιο δείχνει την περιεκτικότητα του φαρμάκου Natpar που είναι για εσάς:

#### Natpar 25 μικρογραμμάρια/δόση

Μωβ φυσίγγιο.

#### Natpar 50 μικρογραμμάρια/δόση

Κόκκινο φυσίγγιο.

#### Natpar 75 μικρογραμμάρια/δόση

Γκρι φυσίγγιο.

#### Natpar 100 μικρογραμμάρια/δόση

Μπλε φυσίγγιο.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
D02 HW68  
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**  
Takeda Belgium NV  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

**България**  
Такеда България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
medinfoEMEA@takeda.com

**Česká republika**  
Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 234 722 722  
medinfoEMEA@takeda.com

**Danmark**  
Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
medinfoEMEA@takeda.com

**Deutschland**  
Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
medinfoEMEA@takeda.com

**Eesti**  
Takeda Pharma OÜ  
Tel: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ελλάδα**  
Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**España**  
Takeda Farmacéutica España, S.A.  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

**France**  
Takeda France SAS  
Tél: + 33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**  
Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**  
Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Lietuva**  
Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
medinfoEMEA@takeda.com

**Luxembourg/Luxemburg**  
Takeda Belgium NV  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

**Magyarország**  
Takeda Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 270 7030  
medinfoEMEA@takeda.com

**Malta**  
Drugsales Ltd  
Tel: +356 21419070  
safety@drugsalesltd.com

**Nederland**  
Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
medinfoEMEA@takeda.com

**Norge**  
Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
medinfoEMEA@takeda.com

**Österreich**  
Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800-20 80 50  
medinfoEMEA@takeda.com

**Polska**  
Takeda Pharma Sp. z o.o.  
Tel.: +48223062447  
medinfoEMEA@takeda.com

**Portugal**  
Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
medinfoEMEA@takeda.com

**România**  
Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenija**  
Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**

A.POTAMITIS MEDICARE LTD  
Τηλ: +357 22583333  
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenská republika**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 (2) 20 602 600  
medinfoEMEA@takeda.com

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 3333 000 181  
medinfoEMEA@takeda.com

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

## 7. Οδηγίες χρήσης

Αυτός ο οδηγός έχει σχεδιαστεί για να σας βοηθήσει να προετοιμάσετε, να ενέσετε και να φυλάξετε την πένα Natpar που έχετε.

**Αυτές οι οδηγίες είναι χωρισμένες σε 5 στάδια**

<b>Γνωρίστε τα μέρη της πέννας Natpar και του φαρμάκου Natpar</b>
<b>Προετοιμάστε και αναμίξτε το Natpar</b>
<b>Προετοιμάστε την πένα Natpar</b>
<b>Χορηγήστε την ημερήσια δόση σας</b>
<b>Πώς να φυλάσσετε το φάρμακό σας</b>

**Εάν χρειαστείτε βοήθεια οποιαδήποτε στιγμή, επικοινωνήστε με το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.**

Μπορείτε επίσης να απευθυνθείτε στην Takeda στη διεύθυνση [medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com).

**Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν ξεκινήσετε**

- ΜΗΝ χρησιμοποιήσετε την πένα Natpar, μέχρι ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας σας δείξει πώς να την χρησιμοποιήσετε.
- Χρησιμοποιήστε αυτές τις οδηγίες χρήσης κάθε φορά που αναμιγνύετε το φάρμακό σας, προετοιμάζετε την πένα σας ή κάνετε μια ένεση, έτσι ώστε να μην ξεχνάτε να κάνετε κάποιο βήμα.
- Μια νέα βελόνα πρέπει να προσαρτάται στην πένα κάθε ημέρα.
- Ένα νέο φυσίγγιο θα πρέπει να προετοιμάζεται μια φορά κάθε 14 ημέρες.
- Να ΜΗΝ χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο, εάν παρατηρήσετε ότι έχει γίνει θολό, χρωματισμένο ή περιέχει ορατά σωματίδια.
- Πάντοτε να φυλάσσετε το φυσίγγιο στο ψυγείο (στους 2°C – 8°C).
- ΜΗΝ ψύχετε το φυσίγγιό σας.
- ΜΗΝ χρησιμοποιήσετε μια πένα, η οποία έχει καταψυχθεί.
- Απορρίψτε όλα τα φυσίγγια που έχουν αναμιχθεί πέραν των 14 ημερών.
- Να παίρνετε τη δόση σας μόνο μια φορά ημερησίως.
- Για να καθαρίσετε την πένα Natpar, σκουπίστε το εξωτερικό της πέννας με ένα υγρό ύφασμα. ΜΗΝ τοποθετήσετε την πένα σε νερό ούτε να την πλύνετε ή να την καθαρίσετε με οποιοδήποτε υγρό.
- Απορρίψτε το χρησιμοποιημένο φυσίγγιο Natpar και τις χρησιμοποιημένες βελόνες σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας.
- Η πένα Natpar μπορεί να επαναχρησιμοποιείται για έως 2 χρόνια.

## Γνωρίστε τα μέρη της πένας Natpar και του φαρμάκου Natpar

### Γνωρίστε τα εξαρτήματα της πένας Natpar

#### Τμήματα της πένας Natpar

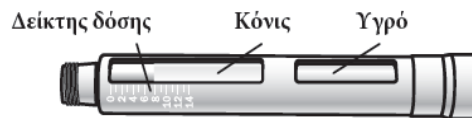
**Σημείωση:** Το προστατευτικό ράβδου (εικονικό φυσίγγιο) προστατεύει τη ράβδο κατά την αποστολή από το εργοστάσιο. Απορρίψτε το προστατευτικό ράβδου, όταν είστε έτοιμοι να χρησιμοποιήσετε την πένα σας.



#### Το δικό σας φυσίγγιο Natpar

Το δικό σας φυσίγγιο Natpar περιέχει φαρμακευτική κόνιν και διαλύτη για να αναμίξετε την κόνιν με αυτόν. Πρέπει να αναμίξετε την κόνιν και το διαλύτη στο φυσίγγιο προτού χρησιμοποιήσετε την πένα Natpar.

- Κάθε φυσίγγιο περιέχει 14 δόσεις.
- Ο δείκτης δόσης σας δείχνει τον αριθμό των δόσεων που έχουν απομείνει στο φυσίγγιο.



Άλλα εξαρτήματα που χρειάζονται:

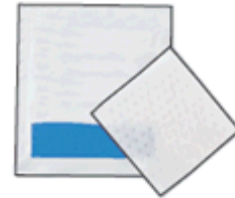
**Σημείωση:** Τα επίθεμα αλκοόλης, οι βελόνες ένεσης και ο ανθεκτικός σε διάτρηση περιέκτης δεν περιλαμβάνονται στη συσκευασία.

Η Κάρτα παρακολούθησης Φαρμάκου βρίσκεται εντός των παρόντων οδηγιών χρήσης.

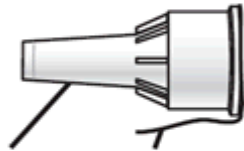


Κάρτα ιατρικής παρακολούθησης του φυσιγγίου

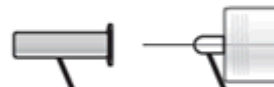
Χρησιμοποιήστε το επίθεμα αλκοόλης, για να καθαρίσετε την περιοχή της ένεσης.



### Βελόνα μίας χρήσης (Αναλυτική απεικόνιση)



Κάλυμμα βελόνα Χάρτινο πτερύγιο



Προστατευτικό βελόνας Βελόνα



(Παράδειγμα ανθεκτικού σε διάτρηση περιέκτη)

### Συσκευή ανάμιξης



Τροχός

Ράβδος (διευρυμένη)

## Προετοιμάστε και αναμίξτε το Natpar

Χρειάζεται να αναμίξετε το Natpar προτού μπορέσετε να το χρησιμοποιήσετε. Μόλις αναμιχθεί το φάρμακο, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για έως 14 ενέσεις (14 δόσεις).

Εάν αυτή είναι η πρώτη σας φορά που χρησιμοποιείτε το Natpar μόνοι σας, ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα σας καθοδηγήσουν για το πώς να αναμίξετε το φυσίγγιο Natpar που έχετε.

1. Όταν προετοιμάζετε για να ενέσετε μια δόση, βεβαιωθείτε ότι έχετε αφαιρέσει το φυσίγγιο Natpar από το ψυγείο.

**Σημείωση:** Θα πρέπει πάντα να φυλάσσετε το φυσίγγιό σας στο ψυγείο, εκτός από όταν προετοιμάζετε και ενίετε το φάρμακό σας.



- Πλύνετε και στεγνώστε τα χέρια σας.
- Συγκεντρώστε τα εξαρτήματά σας, συμπεριλαμβάνοντας:
  - Τη συσκευή ανάμιξης
  - Νέο φυσίγγιο Natpar από το ψυγείο
  - Νέα βελόνα πέννας μίας χρήσης
  - Ανθεκτικό σε διάτρηση περιέκτη για αιχμηρά αντικείμενα
  - Ένα μολύβι ή στυλό για να γράψετε τις ημερομηνίες που αναμιγνύετε το φυσίγγιο
  - Την Κάρτα παρακολούθησης Φαρμάκου (βρίσκεται εντός των παρόντων οδηγιών χρήσης)
  - Την πένα Natpar για να ενέσετε το φάρμακό σας
  - Τις παρούσες οδηγίες χρήσης

2. Συμπληρώστε τις ημερομηνίες στην κάρτα σας ανίχνευσης φυσιγγίου φαρμάκου.

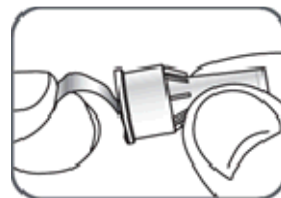
**Κάρτα παρακολούθησης Φαρμάκου Οδηγίες:**

- Εισαγάγετε τη σημερινή ημερομηνία στο χώρο δίπλα από την «**Ημερομηνία ανάμιξης**».
- Εισαγάγετε την ημερομηνία 14 ημέρες από τη σημερινή στο χώρο δίπλα από το «**Απορρίψτε στις**» (Ιδια ημέρα της εβδομάδας, 2 εβδομάδες αργότερα).
- Απορρίψτε το φυσίγγιό σας κατά την ημερομηνία «**Απορρίψτε στις**» ακόμα κι εάν έχει απομείνει φάρμακο μέσα στο φυσίγγιό σας. **Μην** χρησιμοποιήσετε το φυσίγγιό σας κατά την ημερομηνία «**Απορρίψτε στις**».
- Μια βελόνα πέννας **πρέπει** να προσαρτάται για την ανάμιξη ενός νέου φυσιγγίου.

Φυσίγγιο 1	
Ημερομηνία ανάμιξης:	___/___/___
Απορρίψτε στις:	___/___/___ (Ιδια ημέρα της εβδομάδας, 2 εβδομάδες αργότερα)
Φυσίγγιο 2	
Ημερομηνία ανάμιξης:	___/___/___
Απορρίψτε στις:	___/___/___ (Ιδια ημέρα της εβδομάδας, 2 εβδομάδες αργότερα)



3. Αφαιρέστε το χάρτινο περύγιο από το κάλυμμα της βελόνας.

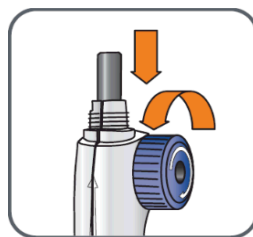


4. **Βιδώστε τη βελόνα πένας στο φυσιγγίο με δεξιόστροφη κατεύθυνση.**

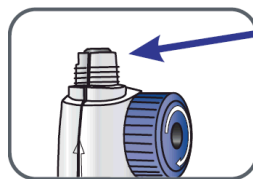
- Βεβαιωθείτε ότι η βελόνα πένας είναι ίσια και σφικτά τοποθετημένη στο φυσιγγίο (η πιο πλατιά άκρη του καλύμματος της βελόνας πρέπει να ακουμπά την «επιφάνεια στερέωσης του επάνω μέρους» του φυσιγγίου).
- **Μην** αφαιρείτε το κάλυμμα ή το προστατευτικό της βελόνας, έως ότου είστε έτοιμοι να χορηγήσετε το φάρμακό σας.



5. Στρέψτε τον τροχό της συσκευής ανάμιξης με αριστερόστροφη κατεύθυνση, ώστε να χαμηλώσει η ράβδος, εάν δεν είναι ήδη χαμηλωμένη.



- Βεβαιωθείτε ότι η ράβδος στη συσκευή ανάμιξης μοιάζει έτσι (πλήρως αποσυρμένη).



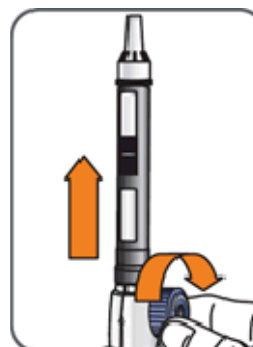
6. Βιδώστε το φυσιγγίο Natpar πάνω στη συσκευή ανάμιξης με δεξιόστροφη κατεύθυνση.

- Η βελόνα πένας πρέπει να είναι σταθερά προσαρτημένη.



7. **Με το κάλυμμα της βελόνας στραμμένο προς τα επάνω**, στρέψτε αργά τον τροχό με δεξιόστροφη κατεύθυνση, μέχρι τα πόματα εντός του φυσιγγίου να μην κινούνται πια **και μέχρι ο τροχός να στρέφεται ελεύθερα.**

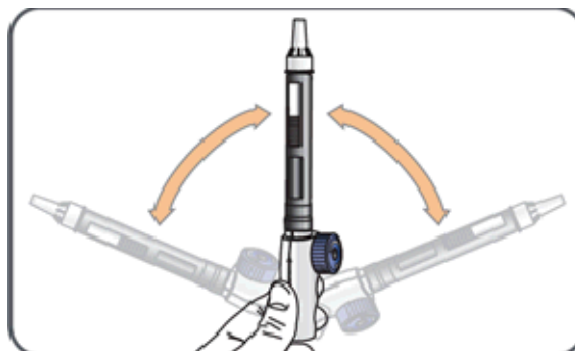
- Κρατήστε τη βελόνα στραμμένη προς τα πάνω.
- ΜΗΝ κρατάτε τη συσκευή ανάμιξης υπό γωνία.



8. Βεβαιωθείτε ότι τα πόματα δείχνουν έτσι και μένουν μαζί.



9. Κρατήστε τη συσκευή ανάμιξης με το προσαρτημένο φυσιγγίο, με τη βελόνα στραμμένη προς τα επάνω, και κουνήστε **απαλά** το φυσιγγίο από τη μια πλευρά στην άλλη (από τη θέση 9 στη θέση 3 ενός νοητού ρολογιού) περίπου 10 φορές, ώστε να **διαλυθεί η κόνις** που υπάρχει μέσα στο φυσιγγίο.



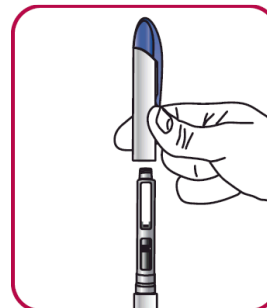
- **ΜΗΝ ανακινείτε το φυσιγγίο.**
- Βεβαιωθείτε ότι η βελόνα είναι στραμμένη προς τα πάνω.
- Αφήστε κάτω τη συσκευή ανάμιξης με το φυσιγγίο προσαρτημένο και περιμένετε 5 λεπτά, για να επιτρέψετε την πλήρη διάλυση της κόνεως.

Ελέγξτε το διάλυμα, προτού **χορηγήσετε κάθε ημερήσια δόση**. Εάν το διάλυμα είναι θολό, περιέχει ορατά σωματίδια ή δεν είναι άχρωμο μετά από 5 λεπτά, **μη χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο. Επικοινωνήστε με το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας**. Είναι φυσιολογικό να φαίνονται μικρές φυσαλίδες.

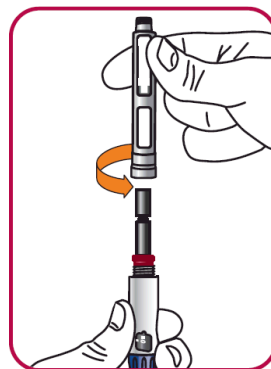
### Προετοιμάστε την πένα Natpar

Θα προετοιμάσετε την πένα Natpar **μια φορά** κάθε 14 ημέρες.

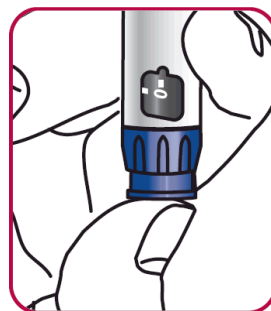
1. Πιάστε την πένα σας και αφαιρέστε το πόμα. Κρατήστε το πόμα για μελλοντική χρήση.



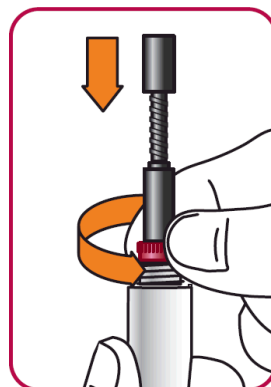
2. Ξεβιδώστε το προστατευτικό ράβδου (**εικονικό φυσίγγιο**) ή το άδειο φυσίγγιο φαρμάκου με αριστερόστροφη κατεύθυνση και απορρίψτε το σε έναν ανθεκτικό σε διάτρηση περιέκτη για αιχμηρά αντικείμενα.



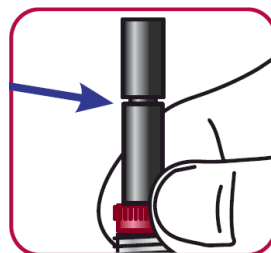
3. Πατήστε το κουμπί ένεσης. Θα πρέπει να δείτε το «0» να ευθυγραμμίζεται με την εγκοπή στο παράθυρο δόσης. Εάν δεν δείτε το «0» να ευθυγραμμίζεται, πατήστε το κουμπί ένεσης, μέχρι να ευθυγραμμιστεί.



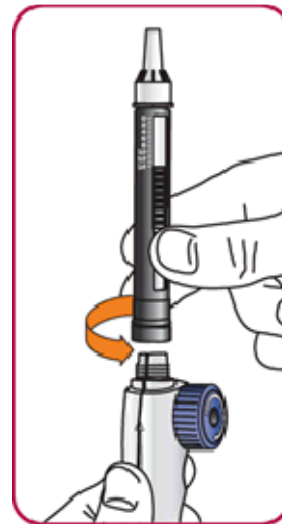
4. Χαμηλώστε τη ράβδο. Εάν η ράβδος είναι εκτεταμένη, στρέψτε αριστερόστροφα το σκούρο κόκκινο δακτύλιο, για να τη χαμηλώσετε. Μη σφίγγετε υπερβολικά το δακτύλιο.



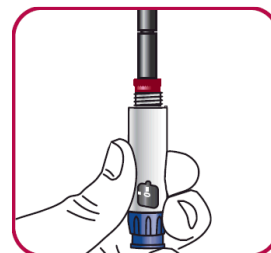
5. Ελέγξτε τη ράβδο. Θα υπάρχει ένα μικρό κενό, όταν γίνει με το σωστό τρόπο.



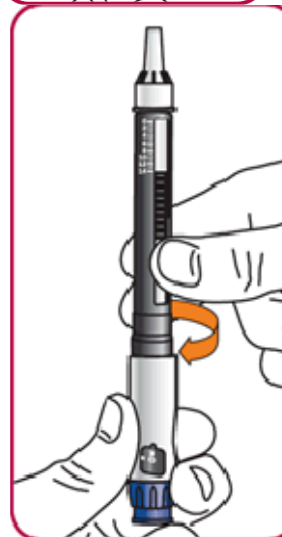
6. Ξεβιδώστε το φυσιγγίο από τη συσκευή ανάμιξης με αριστερόστροφη κατεύθυνση και αφήστε κάτω τη συσκευή ανάμιξης.



7. Προσαρτήστε το φυσιγγίο στην πένα. Πιάστε τη βάση της πέννας και κρατήστε τη με τη ράβδο να είναι κατακόρυφη.

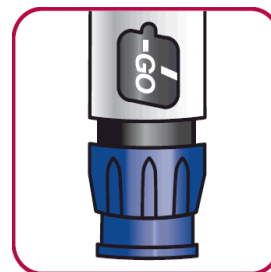


8. Με το κάλυμμα της βελόνας στραμμένο προς τα επάνω, βιδώστε το φυσιγγίο πάνω στην πένα με δεξιόστροφη κατεύθυνση, έως ότου δεν υπάρχει κενό μεταξύ του φυσιγγίου και της πέννας.

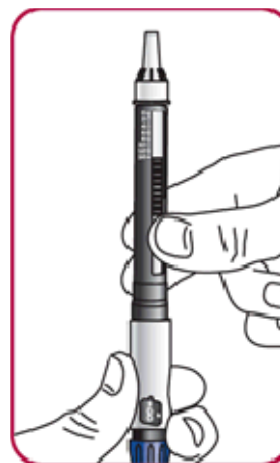


9. **Ενεργοποιήστε την πένα Natpar.**

Στρέψτε τον περιστροφικό διακόπτη δόσολογίας με δεξιόστροφη κατεύθυνση, μέχρι η ένδειξη «GO» να ευθυγραμμιστεί με την εγκοπή στο παράθυρο δόσης.

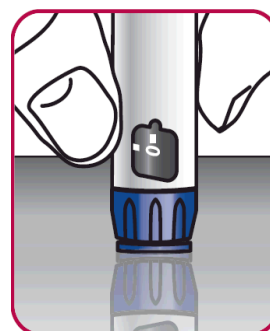


10. Κρατήστε την πένα με το κάλυμμα βελόνας να είναι στραμμένο προς τα επάνω.



11. Πατήστε το κουμπί ένεσης σε μια επίπεδη επιφάνεια, όπως η επιφάνεια ενός τραπέζιου, μέχρι το «0» να ευθυγραμμιστεί με την εγκοπή στο παράθυρο δόσης.

- Είναι φυσιολογικά να εμφανιστούν 1 ή 2 σταγόνες υγρού στη βελόνα κατά τη διάρκεια αυτού του βήματος.
- **Μην** αφαιρέσετε το φυσίγγιο φαρμάκου από την πένα μέχρι την ημερομηνία «**Απορρίψτε στις**» ή μέχρι το φυσίγγιο να είναι κενό.
- Ενεργοποιήστε την πένα σας μόνο 1 φορά για κάθε νέο φυσίγγιο.



#### Χορηγήστε την ημερήσια δόση σας

**ΣΗΜΕΙΩΣΗ:** Εάν μόλις τελειώσατε την ανάμιξη του φαρμάκου σας και την προετοιμασία της πένας σας και η βελόνα της πένας είναι τοποθετημένη, πηγαίστε αμέσως στο «Προτού ενέσετε την ημερήσια δόση σας» (βήμα 6 στην παρούσα ενότητα) για οδηγίες σχετικά με το πώς να κάνετε την ένεση χρησιμοποιώντας την πένα Natpar.

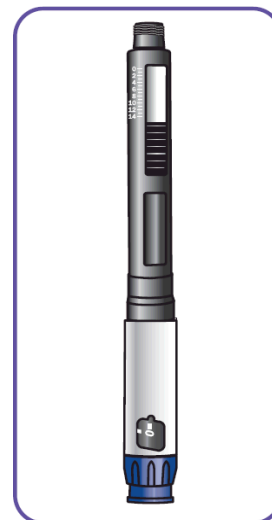
Εάν χρειαστείτε βοήθεια οποιαδήποτε στιγμή, ρωτήστε το γιατρό ή το νοσοκόμο σας.

1. Πλύνετε και στεγνώστε τα χέρια σας.
2. Συγκεντρώστε τα εξαρτήματά σας, συμπεριλαμβάνοντας:
  - Την πένα Natpar από το ψυγείο
  - Νέα βελόνα πένας μίας χρήσης
  - Ανθεκτικό σε διάτρηση περιέκτη για αιχμηρά αντικείμενα
  - Επίθεμα αλκοόλης

**Σημείωση:** Θα πρέπει να φυλάσσετε πάντα μέσα στο ψυγείο το αναμεμιγμένο φυσίγγιό σας εντός της πένας, εκτός από όταν προετοιμάζετε και ενίετε το φάρμακό σας.

### 3. Ελέγξτε το φυσίγγιο.

Αφαιρέστε το πόμα της πέννας από την πένα Natpar. Το αναμεμιγμένο φυσίγγιο θα πρέπει να βρίσκεται μέσα.



### 4. Προτού προσαρτήσετε μια νέα βελόνα στην πένα σας, ελέγξτε:

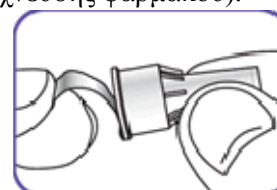
- Εάν το διάλυμα είναι διαυγές, **άχρωμο** και ελεύθερο από ορατά σωματίδια. Είναι φυσιολογικό να φαίνονται μικρές φυσαλίδες.  
Εάν το υγρό δεν είναι διαυγές, **άχρωμο** ή ελεύθερο από ορατά σωματίδια, **μη χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο. Επικοινωνήστε με το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.**

Θα χρειαστεί να προετοιμάσετε ένα νέο φυσίγγιο Natpar εάν:

- Δεν υπάρχουν εναπομείνουσες δόσεις στην πένα (δοσομετρητής στο «0»)  
**ή**
- Η ημερομηνία «**Απορρίψτε στις**» έχει επέλθει (βλ. κάρτα ανίχνευσης φαρμάκου).

### 5. Για να προσαρμόσετε μια νέα βελόνα.

- Αφαιρέστε το χάρτινο πτερύγιο από το κάλυμμα της βελόνας.
- Κρατήστε σταθερά και κατακόρυφα την πένα Natpar.
- Ενώ κρατάτε το κάλυμμα της βελόνας ίσιο, βιδώστε το σφικτά στο φυσίγγιο με δεξιόστροφη κατεύθυνση (η πιο πλατιά άκρη του καλύμματος της βελόνας πρέπει να ακουμπά την «επιφάνεια στερέωσης του επάνω μέρους» του φυσιγγίου).
- Αφήστε το κάλυμμα της βελόνας στη θέση του.



### 6. Προτού ενέσετε την ημερήσια δόση σας.

- ΜΗΝ χρησιμοποιήσετε ένα φυσίγγιο, το οποίο έχει καταψυχθεί.
- Απορρίψτε όλα τα φυσιγγία που έχουν αναμιχθεί, εάν η ημερομηνία «**Απορρίψτε στις**» έχει επέλθει (βλ. κάρτα ανίχνευσης φαρμάκου).

7. Καθαρίστε την περιοχή ένεσης στο μηρό σας με ένα επίθεμα αλκοόλης. Ενίετε εκ περιτροπής σε κάθε μηρό κάθε ημέρα.



**Βεβαιωθείτε ότι το κάλυμμα της βελόνας είναι πάντοτε στραμμένο προς τα κάτω κατά τα βήματα 8 έως 17.**

8. Κρατήστε την πένα Natpar με τη βελόνα να είναι στραμμένη προς τα κάτω.

- Κρατήστε τη βελόνα να είναι στραμμένη προς τα κάτω, μέχρι να ολοκληρωθεί η ένεση.



9. Κρατήστε την πένα, έτσι ώστε να μπορείτε να βλέπετε το παράθυρο δόσης.



10. Στρέψτε τον περιστροφικό διακόπτη δοσολογίας μέχρι η ένδειξη «GO» να ευθυγραμμιστεί με την εγκοπή στο παράθυρο. **Μη** στρέψετε τον περιστροφικό διακόπτη δοσολογίας πέραν του «GO».

- **Εάν ο περιστροφικός διακόπτης δοσολογίας στρέφεται με δυσκολία**, μπορεί να μην έχει απομείνει επαρκής ποσότητα υγρού.

Ελέγξτε το δείκτη δόσης στο φυσίγγιο για να δείτε εάν έχουν απομείνει δόσεις ή ελέγξτε την ημερομηνία «Απορρίψτε στις» πάνω στην κάρτα σας αντίχρεωσης φυσιγγίου φαρμάκου, για να δείτε εάν απομένουν περισσότερες από 14 ημέρες.



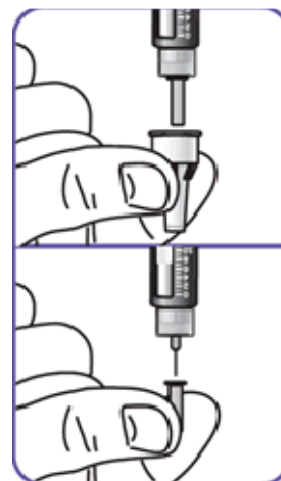
11. Κτυπήστε ελαφρά το φυσίγγιο 3 έως 5 φορές. Έτσι, τυχόν φυσαλίδες θα μετακινηθούν μακριά από τη βελόνα.



12. **Προετοιμάστε τη βελόνα πέννας για τη χορήγηση της ένεσης.**

Χωρίς να ξεβιδώσετε,

- Αφαιρέστε με μια κίνηση το κάλυμμα της βελόνας και βάλτε το στο πλάι.
- Έπειτα, βγάλτε το προστατευτικό της βελόνας και απορρίψτε το.

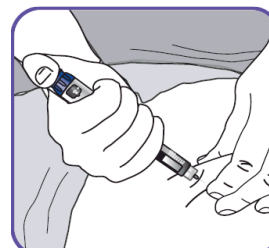


13. Κρατήστε την πένα, έτσι ώστε να βλέπετε το «GO» στο παράθυρο δόσης με τη βελόνα πέννας να είναι στραμμένη προς τα κάτω.



14. Διαβάστε τα βήματα 15, 16 και 17 προσεκτικά **προτού** ενέσετε το φάρμακο.

15. Εισαγάγετε πλήρως τη βελόνα στο μηρό σας (μπορείτε να ανασηκώσετε μια πτυχή δέρματος, εάν σας το έχει πει ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας). Βεβαιωθείτε ότι μπορείτε να δείτε το «GO» στο παράθυρο.

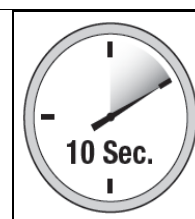


16. Πατήστε το κουμπί ένεσης μέχρι το «0» να ευθυγραμμιστεί με την εγκοπή στο παράθυρο δόσης. Θα πρέπει να δείτε και να νιώσετε τον περιστροφικό διακόπτη δοσολογίας να ξαναγυρίζει στο «0». **Μετρήστε αργά μέχρι το 10.**



**Σημαντική σημείωση σχετικά με την πραγματοποίηση ένεσης:**

Προκειμένου να αποφευχθεί η χορήγηση ανεπαρκούς δόσης, θα χρειαστεί να διατηρήσετε τη βελόνα μέσα στο δέρμα για 10 δευτερόλεπτα ΑΦΟΤΟΥ πιάσετε το κουμπί ένεσης.



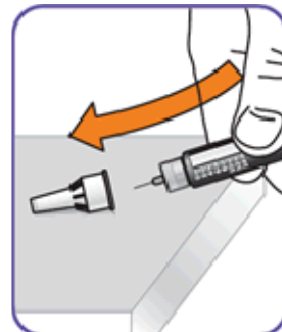


17. Τραβήξτε τη βελόνα από το μηρό σας.

- Είναι φυσιολογικό να εμφανιστούν 1 ή 2 σταγόνες υγρού στη βελόνα κατά τη διάρκεια αυτού του βήματος.
- Εάν νομίζετε ότι δεν λάβατε ολόκληρη τη δόση σας, μην πάρετε άλλη δόση. Καλέστε το γιατρό σας. Μπορεί να χρειαστεί να πάρετε ασβέστιο και βιταμίνη D.

18. Επανατοποθετήστε προσεκτικά στην εκτεθειμένη βελόνα το μεγάλο κάλυμμα βελόνας χρησιμοποιώντας την τεχνική σέσουλας.

- Βεβαιωθείτε ότι η βελόνα είναι τελείως πατημένη μέσα στο κάλυμμα.



19. Ξεβιδώστε το κάλυμμα της βελόνας (με τη βελόνα πέννας εντός) με αριστερόστροφη κατεύθυνση, ενόσω κρατάτε το φουσίγγιο.

- Μη μοιράζετε την πένα σας ή τις βελόνες πέννας με άλλα άτομα. Μπορεί να τους μεταδώσετε κάποια λοίμωξη ή να κολλήσετε κάποια λοίμωξη από αυτούς.



20. Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη βελόνα μέσα σε ένα ανθεκτικό σε διάτρηση περιέκτη.

**Ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας πώς να απορρίψετε σωστά ένα γεμάτο ανθεκτικό σε διάτρηση περιέκτη.**



21. Ξαναβάλτε το πόμα στην πένα σας.

- Ένα φουσίγγιο πρέπει να είναι προσαρτημένο στην πένα προτού μπορέσετε να βάλετε το πόμα της πέννας.
- Ευθυγραμμίστε το κλιπ της γλωττίδας στην πένα.
- Πατήστε το πόμα και την πένα μαζί, μέχρι να ακούσετε ένα κλικ.



22. Τοποθετήστε την πένα Natpar στο ψυγείο.

## Πώς να φυλάσσετε το φάρμακό σας

Τα φυσίγγια Natpar και οποιαδήποτε πένα περιέχει ένα αναμεμιγμένο φυσίγγιο θα πρέπει πάντα να φυλάσσονται στο ψυγείο (2°C – 8°C).

- ΜΗΝ καταψύχετε το φυσίγγιό σας.
- ΜΗΝ χρησιμοποιήσετε ένα φυσίγγιο εάν έχει καταψυχθεί.
- Απορρίψτε όλα τα φυσίγγια που έχουν αναμιχθεί πέραν των 14 ημερών.