

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Natpar 25 microgrammes/dose poudre et solvant pour solution injectable
Natpar 50 microgrammes/dose poudre et solvant pour solution injectable
Natpar 75 microgrammes/dose poudre et solvant pour solution injectable
Natpar 100 microgrammes/dose poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Natpar 25 microgrammes

Après reconstitution, chaque dose contient 25 microgrammes de parathormone (recombinante)* dans 71,4 microlitres de solution.

Chaque cartouche contient 350 microgrammes de parathormone (recombinante).

Natpar 50 microgrammes

Après reconstitution, chaque dose contient 50 microgrammes de parathormone (recombinante) dans 71,4 microlitres de solution.

Chaque cartouche contient 700 microgrammes de parathormone (recombinante).

Natpar 75 microgrammes

Après reconstitution, chaque dose contient 75 microgrammes de parathormone (recombinante) dans 71,4 microlitres de solution.

Chaque cartouche contient 1 050 microgrammes de parathormone (recombinante).

Natpar 100 microgrammes

Après reconstitution, chaque dose contient 100 microgrammes de parathormone (recombinante) dans 71,4 microlitres de solution.

Chaque cartouche contient 1 400 microgrammes de parathormone (recombinante).

* La parathormone (recombinante), produite dans *E. coli* par la technologie de l'ADN recombinant, est identique à la séquence de 84 acides aminés de la parathormone humaine endogène.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque dose contient 0,32 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

La poudre est blanche et le solvant est une solution incolore limpide.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Natpar est indiqué en traitement adjuvant chez les patients adultes présentant une hypoparathyroïdie chronique qui ne peut pas être contrôlée de façon adéquate par un traitement conventionnel seul.

4.2 Posologie et mode d'administration

Généralités

Le traitement doit être supervisé par un médecin ou un autre professionnel de santé qualifié expérimenté dans la prise en charge des patients présentant une hypoparathyroïdie.

L'objectif du traitement par Natpar est d'obtenir le contrôle du taux sérique de calcium et de diminuer les symptômes (voir également rubrique 4.4). L'optimisation des paramètres du métabolisme phosphocalcique doit être conforme aux recommandations thérapeutiques actuelles pour le traitement de l'hypoparathyroïdie.

Avant l'instauration du traitement par Natpar et pendant le traitement :

- Vérifier que les réserves en 25-OH-vitamine D sont suffisantes.
- Vérifier que la magnésémie est dans les valeurs normales.

Posologie

Instauration du traitement par Natpar

1. Instaurer le traitement à la dose de 50 microgrammes une fois par jour en injection sous-cutanée dans la cuisse (cuisse droite et gauche en alternance chaque jour). Si la calcémie pré-dose est $> 2,25$ mmol/l, une dose initiale de 25 microgrammes peut être envisagée.
2. Chez les patients traités par la vitamine D active, diminuer de 50 % la dose de vitamine D active si la calcémie pré-dose est supérieure à 1,87 mmol/l.
3. Chez les patients prenant une supplémentation en calcium, maintenir la dose du supplément de calcium.
4. Mesurer la calcémie pré-dose dans les 2 à 5 jours. Si la calcémie pré-dose est inférieure à 1,87 mmol/l ou supérieure à 2,55 mmol/l, ce dosage doit être répété le lendemain.
5. Ajuster la dose de vitamine D active ou de supplément de calcium ou des deux médicaments en fonction de la valeur de la calcémie et de l'évaluation clinique (c'est-à-dire signes et symptômes d'hypocalcémie ou d'hypercalcémie). Les ajustements recommandés des doses de Natpar, de vitamine D active et de supplément de calcium en fonction des valeurs de la calcémie sont présentés ci-dessous :

Calcémie pré-dose	Ajuster en premier	Ajuster en deuxième	Ajuster en troisième
	Natpar	Formes actives de vitamine D	Supplément de calcium
Au-delà de la limite supérieure de la normale (LSN) (2,55 mmol/l)*	Envisager de diminuer la dose de Natpar ou d'arrêter le traitement et réévaluer au moyen du dosage de la calcémie	Diminuer ou arrêter**	Diminuer
Supérieure à 2,25 mmol/l et inférieure à la limite supérieure de la normale (2,55 mmol/l)*	Envisager une réduction de la dose	Diminuer ou arrêter**	Pas de modification, ou diminution si la vitamine D active a déjà été arrêtée avant cette étape de titration
Inférieure ou égale à 2,25 mmol/l et supérieure à 2 mmol/l	Pas de modification	Pas de modification	Pas de modification
Inférieure à 2 mmol/l	Envisager une augmentation après au moins 2 à 4 semaines à une dose stable	Augmenter	Augmenter

* La valeur de la LSN peut varier entre les laboratoires.
** Arrêter chez les patients recevant la dose la plus faible disponible.

6. Répéter les étapes 4 et 5 jusqu'à ce que la valeur cible de la calcémie pré-dose soit dans l'intervalle de 2,0 à 2,25 mmol/l, que la vitamine D active ait été arrêtée et que la supplémentation en calcium soit suffisante pour couvrir les besoins quotidiens.

Ajustements de la dose de Natpar après la période d'instauration du traitement

La calcémie doit être surveillée pendant la titration (voir rubrique 4.4).

La dose de Natpar peut être augmentée par paliers de 25 microgrammes toutes les 2 à 4 semaines environ jusqu'à une dose quotidienne maximale de 100 microgrammes. La dose peut être diminuée à tout moment jusqu'à une dose minimale de 25 microgrammes.

Il est recommandé de mesurer la calcémie corrigée (par rapport à l'albumine) 8 à 12 heures après l'administration de Natpar. Si la calcémie post-dose est supérieure à la LSN, diminuer en premier la vitamine D active et les suppléments de calcium et surveiller l'évolution. Les mesures de la calcémie pré- et post-dose doivent être répétées et confirmer que les valeurs sont dans une limite acceptable avant d'envisager une augmentation à une dose supérieure de Natpar. Si la calcémie post-dose reste > LSN, la supplémentation en calcium oral doit encore être diminuée ou être arrêtée (voir également le tableau d'ajustement des doses à la section *Instauration du traitement par Natpar*).

À tout palier de dose de Natpar, si la calcémie corrigée post-dose est supérieure à la LSN et que l'administration de vitamine D active et de calcium oral a été suspendue, ou en présence de symptômes évocateurs d'une hypercalcémie, la dose de Natpar doit être diminuée (voir rubrique 4.4).

Oubli d'une dose

En cas de dose oubliée, Natpar doit être administré dès que cela est raisonnablement possible, avec un apport de sources exogènes supplémentaires de calcium et/ou de vitamine D active en fonction des symptômes d'hypocalcémie.

Interruption ou arrêt du traitement

L'interruption ou l'arrêt brutal(e) du traitement par Natpar peut entraîner une hypocalcémie sévère. En cas d'arrêt temporaire ou définitif du traitement par Natpar, la calcémie doit être surveillée et les apports de calcium et/ou de vitamine D active exogènes ajustés comme nécessaire (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Sujets âgés

Voir rubrique 5.2.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine de 30 à 80 ml/min). Il n'existe pas de données chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score total de 7 à 9 sur l'échelle de Child-Pugh). Il n'existe pas de données chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Natpar chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Natpar est adapté à l'auto-administration par le patient. Le patient doit être formé aux techniques d'injection correctes par le médecin ou l'infirmier/ère, en particulier lors de l'utilisation initiale.

Chaque dose doit être administrée en injection sous-cutanée une fois par jour dans les cuisses en alternance.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration et pour l'utilisation du stylo-injecteur, voir la rubrique 6.6 et les instructions figurant dans la notice.

Natpar ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

4.3 Contre-indications

Natpar est contre-indiqué chez les patients :

- qui présentent une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- qui reçoivent ou ont reçu antérieurement une radiothérapie osseuse ;
- qui présentent des cancers des os ou des métastases osseuses ;
- qui présentent avant le traitement un risque accru d'ostéosarcome, par exemple les patients atteints de la maladie de Paget ou de troubles héréditaires ;
- qui présentent des élévations inexplicables de la phosphatase alcaline osseuse ;
- qui présentent une pseudoparathyroïdie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité de médicaments biologiques, le nom et le numéro du lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

L'objectif du traitement par Natpar est d'obtenir une calcémie pré-dose de 2,0 à 2,5 mmol/l et une calcémie 8 à 12 heures post-dose inférieure à 2,55 mmol/l.

Surveillance des patients pendant le traitement

Les valeurs de la calcémie pré-dose et dans certains cas post-dose doivent être surveillées pendant le traitement par Natpar (voir rubrique 4.2). Dans une étude clinique multicentrique, les valeurs de la calcémie corrigée (Cac) 6 à 10 heures post-dose étaient supérieures de 0,25 mmol/l en moyenne par rapport aux valeurs pré-dose, avec une augmentation maximale observée de 0,7 mmol/l. Il pourrait être nécessaire de diminuer les doses de calcium, de vitamine D ou de Natpar si une hypercalcémie post-dose est observée, même si les valeurs de la calcémie pré-dose sont acceptables (voir rubrique 4.2).

Hypercalcémie

Des cas d'hypercalcémie ont été rapportés lors des études cliniques menées avec Natpar.

L'hypercalcémie survenait fréquemment pendant la période de titration, au cours de laquelle les doses de calcium oral, de vitamine D active et de Natpar étaient ajustées. L'hypercalcémie peut être minimisée en suivant les recommandations posologiques, les informations concernant la surveillance et en interrogeant les patients sur les éventuels symptômes d'hypercalcémie. En cas de développement d'une hypercalcémie sévère (calcémie > 3,0 mmol/l ou valeur supérieure à la limite supérieure de la normale accompagnée de symptômes), l'hydratation et l'arrêt temporaire de Natpar, du calcium et de la vitamine D active jusqu'à la normalisation de la calcémie sont recommandés. La reprise du traitement par Natpar, calcium et vitamine D active à doses plus faibles peut ensuite être envisagée (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Hypocalcémie

Des cas d'hypocalcémie, une manifestation clinique fréquente de l'hypoparathyroïdie, ont été rapportés dans les études cliniques de Natpar. Dans la majorité des cas, les événements d'hypocalcémie survenus lors des études cliniques étaient de sévérité légère à modérée. Après la mise sur le marché, des cas d'hypocalcémie symptomatique, y compris des cas ayant entraîné des crises convulsives, ont été rapportés chez des patients traités par Natpar. Le risque d'hypocalcémie grave est le plus élevé après la suspension, l'oubli ou l'arrêt brutal du traitement par Natpar, mais il existe à tout

moment. L'arrêt temporaire ou définitif du traitement par Natpar doit être accompagné de la surveillance de la calcémie et de l'augmentation des apports exogènes de calcium et/ou de vitamine D active selon les besoins. L'hypocalcémie peut être minimisée en suivant les recommandations posologiques, les informations concernant la surveillance et en interrogeant les patients sur les éventuels symptômes d'hypocalcémie (voir rubriques 4.2 et 4.8)

Administration concomitante de glucosides cardiotoniques

Quelle que soit son origine, l'hypercalcémie peut prédisposer à la toxicité des digitaliques. Chez les patients recevant un traitement concomitant par Natpar et des glucosides cardiotoniques (par exemple digoxine ou digitoxine), il convient de surveiller la calcémie, les concentrations du glucoside cardiotonique et l'apparition de signes et symptômes de toxicité des digitaliques (voir rubrique 4.5).

Insuffisance rénale ou hépatique sévère

Natpar doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère car ces patients n'ont pas été évalués dans les études cliniques.

Utilisation chez les jeunes adultes

Natpar doit être utilisé avec précaution chez les jeunes adultes ayant des épiphyses non soudées, car le risque d'ostéosarcome peut être majoré chez ces patients (voir rubrique 4.3).

Utilisation chez les patients âgés

Le nombre de patients âgés de 65 ans et plus inclus dans les études cliniques de Natpar n'était pas suffisant pour déterminer si la réponse chez ces patients est différente de celle de patients plus jeunes.

Tachyphylaxie

L'effet hypercalcémiant de Natpar peut diminuer au cours du temps chez certains patients. La réponse de la calcémie au traitement par Natpar doit être surveillée périodiquement afin de détecter ce phénomène et le diagnostic de tachyphylaxie doit être envisagé.

Si le taux sérique de 25-OH-vitamine D est faible, une supplémentation appropriée peut rétablir la réponse de la calcémie à Natpar (voir rubrique 4.2).

Urolithiase

Natpar n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'urolithiase. Natpar doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une urolithiase active ou récente, en raison du risque d'aggravation de cette pathologie.

Hypersensibilité

Des rapports de pharmacovigilance post-autorisation de mise sur le marché ont fait état de réactions d'hypersensibilité chez des patients utilisant Natpar. Les réactions d'hypersensibilité peuvent inclure : anaphylaxie, dyspnée, angioedème, urticaire, éruption cutanée, etc. En cas d'apparition de signes ou symptômes d'une réaction d'hypersensibilité grave, le traitement par Natpar doit être arrêté et la réaction d'hypersensibilité doit être traitée selon la prise en charge usuelle. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance jusqu'à la disparition des signes et symptômes (voir rubriques 4.3 et 4.8). L'hypocalcémie doit être surveillée en cas d'arrêt du traitement par Natpar (voir rubrique 4.2).

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le taux sérique de calcium influe sur les effets inotropes des glucosides cardiotoniques. L'association de Natpar et de glucosides cardiotoniques (par exemple digoxine ou digitoxine) peut prédisposer les patients à la toxicité des digitaliques en cas de développement d'une hypercalcémie. Il n'a pas été réalisé d'études d'interactions entre les glucosides cardiotoniques et Natpar (voir rubrique 4.4).

Avec tout médicament ayant un effet sur le taux sérique de calcium (par exemple lithium, thiazidiques), la calcémie du patient doit être surveillée.

L'administration concomitante d'acide alendronique et de Natpar peut entraîner une diminution de l'effet d'épargne calcique, ce qui peut interférer avec la normalisation de la calcémie. L'association de Natpar avec des bisphosphonates n'est pas recommandée.

Natpar est une protéine qui n'est pas métabolisée par les enzymes microsomales hépatiques du métabolisme des médicaments (par exemple les isoenzymes du cytochrome P450). Natpar n'est pas lié aux protéines et présente un faible volume de distribution.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Natpar chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Un risque pour la femme enceinte ou le fœtus ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'instaurer soit d'interrompre le traitement avec Natpar pendant la grossesse en prenant en compte les risques connus du traitement au regard du bénéfice pour la femme.

Allaitement

On ne sait pas si Natpar est excrété dans le lait maternel.

Les données pharmacologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de Natpar dans le lait (voir rubrique 5.3).

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec Natpar en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant les effets de Natpar sur la fertilité humaine. Les données chez l'animal n'indiquent pas d'altération de la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Natpar n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les symptômes neurologiques pouvant être un signe d'hypoparathyroïdie non contrôlée, les patients présentant des troubles cognitifs ou une altération de la vigilance doivent être avertis qu'ils doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines jusqu'à la disparition des symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents chez les patients traités par Natpar étaient : hypercalcémie, hypocalcémie, et leurs manifestations cliniques associées incluant céphalées, diarrhée, vomissements, paresthésies, hypoesthésie et hypercalciurie. Dans les études cliniques, ces effets étaient généralement de sévérité légère à modérée et transitoires, et ont été gérés par des ajustements de la dose de Natpar, de calcium et/ou de vitamine D active (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables observés chez les patients traités par Natpar dans l'étude contrôlée contre placebo et après la mise sur le marché sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent

(≥ 1/100, < 1/10) et inconnu (impossible à estimer à partir des données disponibles). Tous les effets indésirables identifiés après la mise sur le marché de Natpar apparaissent en *italique*.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Inconnu (impossible à estimer à partir des données disponibles)
Affections du système immunitaire			<i>Réactions d'hypersensibilité (dyspnée, angioedème, urticaire, éruption cutanée)</i>
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypercalcémie, hypocalcémie	Hypomagnésémie [†] , tétanie [†]	
Affections psychiatriques		Anxiété [†] , insomnie*	
Affections du système nerveux	Céphalées* [†] , hypoesthésie [†] , paresthésies [†]	Somnolence*	
Affections cardiaques		Palpitations* [†]	
Affections vasculaires		Hypertension*	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux [†]	
Affections gastro-intestinales	Diarrhée* [†] , nausées*, vomissements*	Douleur abdominale haute*	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies*, spasmes musculaires [†]	Contractions musculaires [†] , douleurs musculo-squelettiques [†] , myalgies [†] , cervicalgies [†] , extrémités douloureuses	
Affections du rein et des voies urinaires		Hypercalciurie*, pollakiurie [†]	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie*, douleur thoracique [†] , fatigue, réactions au site d'injection, soif*	
Investigations		Positivité pour les anticorps anti-PTH, diminution du taux sanguin de 25-hydroxycholecalciférol [†] , diminution du taux de vitamine D	

* Signes et symptômes pouvant être associés à une hypercalcémie qui ont été observés dans les études cliniques.

[†] Signes et symptômes pouvant être associés à une hypocalcémie qui ont été observés dans les études cliniques.

Description de certains effets indésirables

L'hypercalcémie et l'hypocalcémie étaient fréquemment observées pendant la période de titration. Le risque d'hypocalcémie grave était plus élevé après l'arrêt du traitement par Natpar. Des cas d'hypocalcémie entraînant des crises convulsives ont été rapportés après la mise sur le marché de Natpar (voir rubrique 4.4).

Réactions au site d'injection

Dans l'étude contrôlée contre placebo, 9,5 % (8/84) des patients traités par Natpar et 15 % (6/40) des patients recevant le placebo ont présenté des réactions au site d'injection qui étaient toutes de sévérité légère ou modérée.

Immunogénicité

Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des médicaments contenant des peptides, l'administration de Natpar peut déclencher le développement d'anticorps. Dans l'étude contrôlée contre placebo menée chez des adultes présentant une hypoparathyroïdie, l'incidence d'anticorps anti-parathormone (PTH) était respectivement de 8,8 % (3/34) et 5,9 % (1/17) chez les patients recevant une injection sous-cutanée de Natpar 50 à 100 microgrammes ou de placebo une fois par jour pendant 24 semaines.

Dans l'ensemble des études cliniques menées chez des patients présentant une hypoparathyroïdie et traités par Natpar pendant une durée allant jusqu'à 7,4 ans, le taux d'incidence de l'immunogénicité après le traitement était de 18,4% (16/87) et n'a pas semblé augmenter au cours du temps.

Ces 16 patients avaient des titres faibles d'anticorps anti-PTH et 12 d'entre eux sont ensuite devenus négatifs pour les anticorps. La nature apparemment transitoire des anticorps anti-PTH est probablement due au faible titre. Deux de ces patients présentaient des anticorps neutralisants ; la réponse clinique a été maintenue chez ces patients sans signes d'effets indésirables d'origine immunitaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un surdosage peut provoquer une hypercalcémie, dont les symptômes peuvent être notamment : palpitations, modifications de l'ECG, hypotension, nausées, vomissements, sensations vertigineuses et céphalées. L'hypercalcémie sévère peut être une situation engageant le pronostic vital nécessitant un traitement d'urgence et une surveillance étroite (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments de l'équilibre calcique, hormones parathyroïdiennes et analogues, Code ATC : H05AA03

Mécanisme d'action

La parathormone (PTH) endogène est sécrétée par les glandes parathyroïdes sous forme de polypeptide de 84 acides aminés. La PTH exerce son action par l'intermédiaire de ses récepteurs de surface cellulaire, présents dans le tissu osseux, rénal et nerveux. Les récepteurs de la parathormone appartiennent à la famille des récepteurs couplés aux protéines G.

La PTH possède différentes fonctions physiologiques cruciales incluant son rôle central dans la modulation des taux sériques de calcium et de phosphore à des valeurs étroitement régulées, la régulation de l'excrétion rénale du calcium et des phosphates, l'activation de la vitamine D et le maintien d'un remodelage osseux normal.

Natpar est produit dans *E. coli* par la technologie de l'ADN recombinant et est identique à la séquence de 84 acides aminés de la parathormone humaine endogène.

Effets pharmacodynamiques

La PTH(1-84) est le principal régulateur de l'homéostasie calcique. Dans le rein, la PTH(1-84) augmente la réabsorption tubulaire du calcium et stimule l'excrétion du phosphate.

L'effet global de la PTH est l'augmentation de la calcémie, la diminution de l'excrétion urinaire de calcium et la diminution de la phosphatémie.

Natpar contient la même séquence primaire d'acides aminés que la parathormone endogène et il peut être attendu qu'il ait les mêmes actions physiologiques.

Efficacité et sécurité cliniques

Les données d'efficacité et de sécurité cliniques de Natpar chez les adultes présentant une hypoparathyroïdie sont issues d'une étude randomisée contrôlée contre placebo et d'une étude d'extension en ouvert. Dans ces études, Natpar était auto-administré en injection sous-cutanée à des doses quotidiennes allant de 25 à 100 microgrammes.

Étude 1 – REPLACE

L'objectif de cette étude était de maintenir la calcémie avec Natpar tout en réduisant ou remplaçant les apports de calcium oral et de vitamine D active. L'étude était multicentrique randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo, d'une durée de 24 semaines. Dans cette étude, des patients présentant une hypoparathyroïdie chronique recevant du calcium et des formes actives de vitamine D (métabolites ou analogues de la vitamine D) ont été randomisés pour recevoir Natpar (n = 84) ou le placebo (n = 40). L'âge moyen était de 47,3 ans (intervalle, 19 à 74 ans) et 79 % des patients étaient des femmes. L'ancienneté de l'hypoparathyroïdie était de 13,6 ans en moyenne.

Au moment de la randomisation, les doses de formes actives de vitamine D ont été réduites de 50 % et les patients ont été affectés pour recevoir Natpar 50 microgrammes par jour ou le placebo. La randomisation était suivie d'une phase de titration de Natpar de 12 semaines et d'une phase d'entretien de la dose de Natpar de 12 semaines.

Quatre-vingt-dix pour cent des patients randomisés ont terminé 24 semaines de traitement.

Pour l'analyse d'efficacité, les patients qui satisfaisaient trois composants d'un critère de réponse composé de trois éléments étaient considérés comme répondeurs. Un répondeur était défini selon un critère principal composite d'évaluation de l'efficacité incluant : réduction d'au moins 50 % de la dose initiale de vitamine D active ET réduction d'au moins 50 % de la dose initiale de calcium oral ET calcémie corrigée maintenue ou normalisée par rapport à la valeur initiale ($\geq 1,875$ mmol/l) et ne dépassant pas la limite supérieure des valeurs normales du laboratoire.

À la fin du traitement, 46/84 (54,8 %) patients traités par Natpar avaient atteint le critère principal *versus* 1/40 (2,5 %) patients recevant le placebo ($p < 0,001$).

À la semaine 24, chez les patients ayant terminé l'étude, 34/79 (43 %) patients traités par Natpar étaient indépendants du traitement par vitamine D active et recevaient une dose de citrate de calcium ne dépassant pas 500 mg *versus* 2/33 (6,1 %) patients du groupe placebo ($p < 0,001$).

69 % (58/84) des patients randomisés dans le groupe Natpar ont connu une réduction ≥ 50 % de la dose de calcium oral *versus* 7,5 % (3/40) des patients randomisés dans le groupe placebo. La variation moyenne de la dose de calcium oral par rapport à la dose initiale était de -51,8 % (écart-type, [ET] 44,6) chez les patients recevant Natpar *versus* 6,5 % (ET 38,5) dans le groupe placebo ($p < 0,001$). De plus, 87 % (73/84) des patients traités par Natpar ont connu une réduction ≥ 50 % de la dose de vitamine D active *versus* 45 % (18/40) des patients du groupe placebo.

Étude 2 – RACE

L'étude 2 est une étude d'extension en ouvert à long terme d'une durée de six ans portant sur l'administration sous-cutanée quotidienne de Natpar chez des patients atteints d'hypoparathyroïdie et ayant terminé les études antérieures menées avec Natpar.

Au total, 49 patients ont été inclus dans l'étude. Les patients ont reçu des doses de 25 microgrammes, 50 microgrammes, 75 microgrammes ou 100 microgrammes par jour pendant une durée allant jusqu'à 72 mois environ (moyenne 2 038 jours [environ 5,6 ans]). La durée minimale d'exposition à Natpar était de 41 jours et la durée maximale était de 2 497 jours (environ 6,8 ans).

61,2 % (30/49) des sujets ont atteint le critère principal d'efficacité à la fin du traitement, défini comme une calcémie totale corrigée par rapport à l'albumine, maintenue ou normalisée par rapport à la valeur initiale et ne dépassant pas la limite supérieure des valeurs normales ; une réduction ≥ 50 % de la dose initiale ou une supplémentation quotidienne en calcium ≤ 500 mg, et une réduction ≥ 50 % de la dose initiale ou une supplémentation quotidienne en calcitriol $\leq 0,25$ μg .

Les résultats démontrent la durabilité des effets physiologiques de Natpar sur 72 mois, y compris le maintien des valeurs moyennes de la calcémie corrigée par rapport à l'albumine (valeur initiale : n = 49 ; 2,09 (SD 0,174) mmol/l ; valeur au 72^e mois : n = 38 ; 2,08 (SD 0,167) mmol/l), une diminution de la phosphatémie (valeur initiale : n = 49 ; 1,56 (SD 0,188) mmol/l ; valeur au 72^e mois : n = 36 ; 1,26 (SD 0,198) mmol/l) et le maintien d'un produit phosphocalcique normal ($< 4,4$ mmol²/l²) pour tous les patients (valeur initiale : n = 49 ; valeur au 72^e mois : n = 36).

Les effets à long terme comprenaient une diminution de l'excrétion urinaire moyenne du calcium jusqu'aux valeurs normales (valeur initiale : n = 48 ; 8,92 (SD 5,009) nmol/jour ; valeur au 72^e mois : n = 32 ; 5,63 (SD 3,207) nmol/jour) et la stabilisation d'une créatininémie normale (valeur initiale : n = 49 ; 84,7 (SD 18,16) $\mu\text{mol/l}$; valeur au 72^e mois : n = 38 ; 78,2 (SD 18,52) $\mu\text{mol/l}$). En outre, on a observé le maintien d'une densité minérale osseuse normale.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Natpar dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication d'hypoparathyroïdie (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de Natpar après une administration par voie sous-cutanée dans la cuisse chez des patients présentant une hypoparathyroïdie concordait avec celle observée chez des femmes saines ménopausées qui recevaient la parathormone en injection dans les cuisses et l'abdomen.

Absorption

La biodisponibilité absolue de Natpar administré par voie sous-cutanée est de 53 %.

Distribution

Après administration intraveineuse, le volume de distribution à l'état d'équilibre de Natpar est de 5,35 litres.

Biotransformation

Les études *in vitro* et *in vivo* ont montré que la clairance de Natpar est essentiellement un processus hépatique, avec une contribution moindre des reins.

Élimination

Dans le foie, la majeure partie de la parathormone est clivée par des cathepsines. Dans le rein, la parathormone et les fragments C-terminaux sont éliminés par filtration glomérulaire.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

La parathormone (recombinante) a été évaluée dans une étude pharmacocinétique/pharmacodynamique en ouvert au cours de laquelle 7 patients présentant une hypoparathyroïdie ont reçu des doses sous-cutanées uniques de 50 et 100 microgrammes avec une période de wash-out de 7 jours entre les administrations.

La concentration plasmatique maximale (T_{max} moyen) de Natpar est atteinte en 5 à 30 minutes, avec un second pic généralement plus faible après 1 à 2 heures. Les demi-vie terminales apparentes ($t_{1/2}$) étaient respectivement de 3,02 et 2,83 heures pour les doses de 50 et 100 microgrammes. Les augmentations maximales moyennes de la calcémie, observées à l'heure 12, étaient d'environ 0,125 mmol/l et 0,175 mmol/l respectivement avec les doses de 50 microgrammes et 100 microgrammes.

Effet sur le métabolisme minéral

Le traitement par Natpar augmente la calcémie chez les patients atteints d'hypoparathyroïdie, et cette augmentation est dose-dépendante. Après une injection unique de parathormone (recombinante), le taux sérique moyen de calcium total atteint son pic après 10 à 12 heures. La réponse de la calcémie est maintenue pendant plus de 24 heures après l'administration.

Excrétion urinaire du calcium

Le traitement par Natpar induit une diminution de l'excrétion urinaire du calcium de 13 % et 23 % (doses de 50 et 100 microgrammes respectivement) jusqu'à un nadir au temps d'évaluation de 3 à 6 heures, la calciurie revenant aux valeurs pré-dose après 16 à 24 heures.

Phosphate

Après une injection de Natpar, la phosphatémie diminue proportionnellement à la concentration de PTH (1-84) pendant les quatre premières heures et se maintient pendant 24 heures après l'injection.

Vitamine D active

Après une dose unique de Natpar, le taux sérique de 1,25-(OH)₂D augmente jusqu'à une valeur maximale après 12 heures environ avec un retour à une valeur proche de la valeur initiale après 24 heures. Une augmentation plus importante des taux sériques de 1,25-(OH)₂D a été observée avec la dose de 50 microgrammes qu'avec la dose de 100 microgrammes, ce qui est probablement dû à l'inhibition directe de l'enzyme rénale 25-hydroxyvitamine D-1-hydroxylase par le calcium sérique.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Une étude pharmacocinétique chez des sujets ne présentant pas d'hypoparathyroïdie a été menée chez 6 hommes et 6 femmes atteints d'insuffisance hépatique modérée (classes 7 à 9 de Child-Pugh [grade B]) qui ont été comparés à un groupe apparié de 12 sujets ayant une fonction hépatique normale. Après administration d'une dose sous-cutanée unique de 100 microgrammes, les valeurs moyennes de la C_{max} et de la C_{max} corrigée en fonction de la valeur pré-dose étaient plus élevées de 18 % à 20 % chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée que chez ceux ayant une fonction normale. Il n'a pas été observé de différences apparentes des courbes de la calcémie totale en fonction du temps, entre les deux groupes de fonction hépatique. Aucun ajustement de la dose de Natpar n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'existe pas de données chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique après administration d'une dose sous-cutanée unique de 100 microgrammes de Natpar a été évaluée chez 16 sujets ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine [CL_{cr}] > 80 ml/min) et 16 sujets présentant une insuffisance rénale. Après administration d'une dose de 100 microgrammes de parathormone (recombinante), la concentration maximale (C_{max}) moyenne de PTH était plus élevée d'environ 23 % chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (CL_{cr} de 30 à 80 ml/min) par rapport à celle observée chez les sujets ayant une fonction rénale normale. L'exposition à la PTH, mesurée par l' ASC_{0-last} et l' ASC_{0-last} corrigée pour la valeur pré-dose,

était plus élevée d'environ 3,9 % et 2,5 % respectivement que celle observée chez les sujets ayant une fonction rénale normale.

Sur la base de ces résultats, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (CL_{cr} de 30 à 80 ml/min). Il n'a pas été mené d'études chez des patients sous dialyse. Il n'existe pas de données chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Population pédiatrique

Il n'existe pas de données pharmacocinétiques chez les enfants et adolescents.

Sujets âgés

Le nombre de patients âgés de 65 ans et plus inclus dans les études cliniques de Natpar n'était pas suffisant pour déterminer si la réponse chez ces patients est différente de celle des patients plus jeunes.

Sexe

Il n'a pas été observé de différences cliniquement pertinentes en fonction du sexe dans l'étude REPLACE.

Poids

Aucune adaptation de la posologie en fonction du poids n'est nécessaire.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de mutagénicité, de toxicité sur la fertilité et la reproduction générale et de tolérance locale n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Chez des rats recevant des injections quotidiennes de Natpar pendant deux ans, il a été observé une formation osseuse excessive dose-dépendante et une incidence accrue de tumeurs osseuses, y compris d'ostéosarcomes, très probablement dues à un mécanisme non génotoxique. Du fait des différences de la physiologie osseuse chez le rat et chez l'homme, la pertinence clinique de ces observations n'est pas connue. Il n'a pas été observé d'ostéosarcomes dans les études cliniques.

Natpar n'a pas eu d'effets délétères sur la fertilité ou le développement embryonnaire précoce chez le rat, sur le développement embryonnaire et fœtal chez le rat et le lapin ou sur le développement pré- et postnatal chez le rat. Une quantité minimale de Natpar est excrétée dans le lait des rates allaitantes.

Chez des singes recevant des doses sous-cutanées quotidiennes pendant 6 mois, il a été observé une incidence accrue de minéralisation tubulaire à des niveaux d'exposition représentant 2,7 fois les niveaux d'exposition chez l'homme à la dose maximale.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Chlorure de sodium

Mannitol

Acide citrique monohydraté

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Solvant

Métacrésol

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Solution reconstituée

La stabilité physico-chimique de la solution après reconstitution a été démontrée pendant une durée allant jusqu'à 14 jours lorsque la solution est conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) et pendant une durée allant jusqu'à 3 jours hors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 25 °C pendant la période d'utilisation de 14 jours.

Conserver le stylo contenant une cartouche reconstituée soigneusement fermé à l'abri de la lumière.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver la cartouche dans son porte-cartouche dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La cartouche en verre à double compartiment à l'intérieur du porte-cartouche est composée de verre de type I avec deux bouchons en caoutchouc bromobutyle et un opercule serti (en aluminium) avec bague d'étanchéité en caoutchouc bromobutyle.

Natpar 25 microgrammes

Chaque cartouche dans le porte-cartouche mauve contient 350 microgrammes de parathormone (recombinante) sous forme de poudre dans le premier compartiment et 1 000 microlitres de solvant dans le second compartiment (correspondant à 14 doses).

Natpar 50 microgrammes

Chaque cartouche dans le porte-cartouche rouge contient 700 microgrammes de parathormone (recombinante) sous forme de poudre dans le premier compartiment et 1 000 microlitres de solvant dans le second compartiment (correspondant à 14 doses).

Natpar 75 microgrammes

Chaque cartouche dans le porte-cartouche gris contient 1 050 microgrammes de parathormone (recombinante) sous forme de poudre dans le premier compartiment et 1 000 microlitres de solvant dans le second compartiment (correspondant à 14 doses).

Natpar 100 microgrammes

Chaque cartouche dans le porte-cartouche bleu contient 1 400 microgrammes de parathormone (recombinante) sous forme de poudre dans le premier compartiment et 1 000 microlitres de solvant dans le second compartiment (correspondant à 14 doses).

Présentation : boîte contenant 2 cartouches.

Les couleurs de la boîte et de la cartouche servent à indiquer les différents dosages :

25 microgrammes – Mauve
50 microgrammes – Rouge
75 microgrammes – Gris
100 microgrammes – Bleu

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La parathormone (recombinante) est injectée en utilisant la cartouche avec un stylo réutilisable. Chaque stylo ne doit être utilisé que par un seul patient. Une aiguille stérile neuve doit être utilisée pour chaque injection. Utiliser des aiguilles à stylo 31 G x 8 mm. Après reconstitution, le liquide doit être incolore et pratiquement exempt de particules ; la parathormone (recombinante) ne doit pas être utilisée si la solution reconstituée est trouble, colorée ou contient des particules visibles.

NE PAS AGITER pendant ou après la reconstitution ; l'agitation peut entraîner une dénaturation de la substance active.

Lire le mode d'emploi figurant dans la notice avant d'utiliser le stylo réutilisable.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 24 avril 2017
Date du dernier renouvellement : 22 mars 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES
POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION
DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

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

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans l'article 9 du Règlement (CE) No 507/2006 et, par conséquent, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit soumettre les PSURs tous les 6 mois.

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil

bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) : afin de collecter des données d'efficacité et de sécurité cliniques à long terme, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats d'une étude basée sur les données issues d'un registre de patients présentant une hypoparathyroïdie et qui sont traités par NATPAR. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit collecter des données concernant des critères cliniques objectifs prédéfinis (os, calcifications des tissus mous et fonction rénale), avec des données sur l'hypercalciurie et la qualité de vie.	Le titulaire de l'AMM doit prévoir d'inclure des rapports réguliers d'avancement du registre dans le PSUR.
Le rapport d'étude clinique final doit être soumis au plus tard le :	31 décembre 2035.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14a(4), paragraphe 7, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin de continuer à confirmer l'efficacité et la sécurité de NATPAR dans le traitement des patients présentant une hypoparathyroïdie chronique qui ne peut pas être contrôlée de façon adéquate par un traitement conventionnel seul, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener une étude randomisée contrôlée comparant NATPAR au traitement conventionnel et à un autre schéma posologique conformément à un protocole approuvé.	
Le rapport d'étude clinique doit être soumis au plus tard le :	30 juin 2025

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Natpar 25 microgrammes/dose poudre et solvant pour solution injectable
Natpar 50 microgrammes/dose poudre et solvant pour solution injectable
Natpar 75 microgrammes/dose poudre et solvant pour solution injectable
Natpar 100 microgrammes/dose poudre et solvant pour solution injectable
Parathormone (recombinante)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Après reconstitution, chaque dose contient 25 microgrammes de parathormone (recombinante) dans 71,4 microlitres de solution.

Chaque cartouche contient 350 microgrammes de parathormone (recombinante).

Après reconstitution, chaque dose contient 50 microgrammes de parathormone (recombinante) dans 71,4 microlitres de solution.

Chaque cartouche contient 700 microgrammes de parathormone (recombinante).

Après reconstitution, chaque dose contient 75 microgrammes de parathormone (recombinante) dans 71,4 microlitres de solution.

Chaque cartouche contient 1 050 microgrammes de parathormone (recombinante).

Après reconstitution, chaque dose contient 100 microgrammes de parathormone (recombinante) dans 71,4 microlitres de solution.

Chaque cartouche contient 1 400 microgrammes de parathormone (recombinante).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, mannitol, acide citrique monohydraté, métacrésol, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable.

2 cartouches dans leur porte-cartouche.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée

Utiliser avec le mélangeur, le stylo Natpar, les aiguilles pour stylo

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après le mélange, éliminer la cartouche après 14 jours.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la cartouche dans son porte-cartouche dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1078/001

EU/1/15/1078/002

EU/1/15/1078/003

EU/1/15/1078/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Natpar 25
Natpar 50
Natpar 75
Natpar 100

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU PORTE-CARTOUCHE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Natpar 25 mcg/dose poudre pour solution injectable
Natpar 50 mcg/dose poudre pour solution injectable
Natpar 75 mcg/dose poudre pour solution injectable
Natpar 100 mcg/dose poudre pour solution injectable
Parathormone (recombinante)
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

TEXTE DE LA LANGUETTE DE RAPPEL (incluse dans la boîte)

Fixer l'aiguille avant de mélanger.
Voir le mode d'emploi.

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Natpar 25 microgrammes/dose poudre et solvant pour solution injectable
Natpar 50 microgrammes/dose poudre et solvant pour solution injectable
Natpar 75 microgrammes/dose poudre et solvant pour solution injectable
Natpar 100 microgrammes/dose poudre et solvant pour solution injectable
Parathormone

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Natpar et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Natpar
3. Comment utiliser Natpar
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Natpar
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Mode d'emploi

1. Qu'est-ce que Natpar et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Natpar ?

Natpar est un traitement substitutif hormonal utilisé chez les adultes dont les glandes parathyroïdes ne sont pas suffisamment actives, une affection appelée « hypoparathyroïdie ».

L'hypoparathyroïdie est une maladie causée par des taux faibles d'hormone parathyroïdienne, ou parathormone, qui est produite par les glandes parathyroïdes situées dans le cou. Cette hormone contrôle le taux de calcium et de phosphate dans le sang et l'urine.

Si votre taux de parathormone est trop faible, vous pouvez avoir un taux faible de calcium dans le sang (« hypocalcémie »). L'hypocalcémie peut provoquer des symptômes dans de nombreuses parties du corps, dont les os, le cœur, la peau, les muscles, les reins, le cerveau et les nerfs. Pour une liste des symptômes d'hypocalcémie, voir la rubrique 4.

Natpar est une forme de parathormone de synthèse qui vous aide à maintenir vos taux de calcium et de phosphate dans le sang et l'urine à un niveau normal.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Natpar

N'utilisez jamais Natpar

- si vous êtes allergique à la parathormone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous recevez ou avez reçu antérieurement une radiothérapie osseuse ;
- si vous présentez un cancer des os ou un autre type de cancer qui s'est étendu (métastasé) aux os ;
- si vous avez un risque accru de développement d'un cancer des os appelé ostéosarcome (par exemple si vous présentez la maladie de Paget ou d'autres maladies osseuses) ;
- si une analyse de sang montre que vous présentez une augmentation inexplicite du taux de phosphatase alcaline osseuse ;
- si vous présentez une pseudoparathyroïdie, une maladie rare dans laquelle l'organisme ne répond pas suffisamment à la parathormone produite par l'organisme.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Natpar.

Si vous êtes traité(e) par Natpar, vous pourrez présenter des effets indésirables liés à un taux faible ou élevé de calcium dans le sang (voir la rubrique 4 pour ces effets indésirables).

Ces effets sont plus susceptibles de survenir :

- au début du traitement par Natpar,
- en cas de modification de votre dose de Natpar,
- si vous oubliez une de vos injections quotidiennes,
- ou si vous arrêtez d'utiliser Natpar pendant une courte période ou définitivement.

Des médicaments supplémentaires pourront vous être prescrits pour traiter ou prévenir ces effets secondaires, ou votre médecin pourra vous demander d'arrêter certains des médicaments que vous prenez. Ces médicaments comprennent le calcium ou la vitamine D.

Si vos symptômes sont sévères, votre médecin pourra vous prescrire un traitement médical supplémentaire.

Votre médecin surveillera votre taux de calcium. Il pourra être nécessaire de modifier votre dose de Natpar ou d'arrêter les injections de Natpar pendant une courte période.

Analyses et contrôles

Votre médecin contrôlera comment vous répondez au traitement :

- pendant les sept premiers jours suivant le début du traitement, et
- en cas de modification de votre dose.

Pour cela, des analyses seront effectuées afin de mesurer le taux de calcium dans votre sang ou vos urines. Votre médecin pourra vous dire de modifier la quantité de calcium ou de vitamine D que vous prenez (sous toute forme, ce qui inclut les aliments riches en calcium).

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Natpar si vous souffrez de calculs rénaux.

Enfants et adolescents

Natpar ne doit pas être utilisé chez les enfants ou adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Natpar

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, notamment :

- digoxine, appelée également digitalique, un médicament utilisé pour traiter des affections cardiaques ;
- des médicaments utilisés pour traiter l'ostéoporose appelés bisphosphonates tels que l'acide alendronique ;
- des médicaments qui peuvent modifier le taux de calcium dans votre sang tels que le lithium ou certains médicaments utilisés pour augmenter le volume des urines (diurétiques).

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Les informations concernant la sécurité de Natpar chez la femme enceinte sont limitées. L'excrétion de Natpar dans le lait maternel a été mise en évidence chez la rate, mais on ne sait pas si Natpar passerait dans le lait maternel chez l'être humain.

Votre médecin déterminera si vous devez commencer le traitement par Natpar. Il déterminera également si vous devez continuer à utiliser ce médicament si vous découvrez que vous êtes enceinte ou si vous commencez à allaiter pendant le traitement.

On ne sait pas si Natpar a des effets sur la fertilité.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Natpar n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, l'hypoparathyroïdie par elle-même peut affecter votre capacité de concentration. Si votre capacité de concentration est altérée, vous ne devez pas conduire ni utiliser des machines jusqu'à ce qu'elle soit redevenue normale.

Natpar contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Natpar

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. Votre médecin ou votre infirmier/ère vous apprendra à utiliser le stylo Natpar.

Natpar est administré en injection sous-cutanée (sous la peau) chaque jour, en utilisant un stylo pour faciliter l'injection de votre médicament.

Le « stylo réutilisable Natpar » est appelé « stylo Natpar » ou « stylo » dans cette notice.

Posologie

La dose initiale recommandée de Natpar est de 50 microgrammes par jour.

- Cependant, votre médecin pourra vous prescrire une dose initiale de 25 microgrammes par jour en fonction du résultat d'une analyse de sang.
- Il pourra ajuster la dose après 2 à 4 semaines.

La dose de Natpar varie d'une personne à une autre. La dose de Natpar nécessaire peut être de 25 à 100 microgrammes par jour.

Votre médecin pourra vous prescrire d'autres médicaments tels que des suppléments de calcium ou de la vitamine D pendant le traitement par Natpar. Il vous indiquera la dose que vous devez prendre chaque jour.

Comment utiliser le stylo

Veillez lire « **Rubrique 7. Mode d'emploi** » dans cette notice avant d'utiliser le stylo.

N'utilisez pas le stylo si la solution est trouble, colorée ou contient des particules visibles.

Avant d'utiliser le stylo pour la première fois, le médicament doit être mélangé.

Après avoir mélangé le médicament, le stylo Natpar est prêt à l'emploi et le médicament peut être injecté sous la peau de votre cuisse. Injectez le médicament dans l'autre cuisse le lendemain et continuez à alterner entre les deux cuisses.

Chaque fois que vous recevez une dose de Natpar, il est fortement recommandé de noter le nom et le numéro de lot du médicament afin d'assurer la traçabilité des lots utilisés.

Durée du traitement

Vous devez continuer à utiliser Natpar aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit.

Si vous avez utilisé plus de Natpar que vous n'auriez dû

Si vous injectez par erreur plus d'une dose de Natpar le même jour, contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez d'utiliser Natpar

Si vous avez oublié d'injecter Natpar (ou si vous ne pouvez pas l'injecter au moment habituel), effectuez votre injection dès que possible, mais n'injectez pas plus d'une dose le même jour.

Prenez votre prochaine dose de Natpar au moment habituel le lendemain. Vous pourrez avoir besoin de prendre plus de suppléments de calcium si vous présentez des signes d'hypocalcémie ; voir la rubrique 4 pour les symptômes.

N'injectez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser Natpar

Si vous souhaitez arrêter le traitement par Natpar, parlez-en à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Les effets indésirables potentiellement graves ci-dessous peuvent survenir lors du traitement par Natpar :

- très fréquent : taux élevé de calcium dans le sang, ce qui peut survenir plus fréquemment au début du traitement par Natpar ;
- très fréquent : taux faible de calcium dans le sang ; cela peut survenir plus fréquemment si vous arrêtez subitement le traitement par Natpar.

Les symptômes liés à un taux élevé ou faible de calcium figurent dans la liste ci-dessous. Si vous présentez l'un de ces effets indésirables, contactez immédiatement votre médecin.

Les autres effets indésirables sont notamment :

Très fréquents (peuvent affecter plus de 1 patient sur 10) :

- maux de tête*.[†]
- sensations de picotement et d'engourdissement de la peau[†]
- diarrhée*.[†]
- nausées et vomissements*
- douleurs articulaires*
- spasmes musculaires[†]

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- nervosité ou anxiété[†]
- troubles du sommeil (envie de dormir pendant la journée ou difficultés pour dormir la nuit)*
- battements de cœur rapides ou irréguliers*.[†]
- pression artérielle élevée (hypertension)*
- toux[†]
- douleurs abdominales*
- contractions musculaires ou crampes[†]
- douleurs musculaires[†]
- douleurs cervicales[†]
- douleur dans les bras et les jambes
- taux élevé de calcium dans les urines*
- besoin fréquent d'uriner[†]
- fatigue et manque d'énergie*
- douleur thoracique
- rougeur et douleur au site d'injection
- soif*
- formation d'anticorps (produits par le système immunitaire) contre Natpar
- diminution des taux de vitamine D et de magnésium que votre médecin pourra voir dans les analyses de sang[†]

Inconnus (la fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles :

- réactions allergiques (hypersensibilité), telles que : gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la langue; essoufflement; démangeaisons; éruptions cutanées
- crises convulsives dues à des taux faibles de calcium dans le sang[†]

* Ces effets indésirables peuvent être liés à un taux élevé de calcium dans le sang.

[†] Ces effets indésirables peuvent être liés à un taux faible de calcium dans le sang.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous

pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Natpar

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la cartouche et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Avant le mélange

- À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
- Ne pas congeler.
- Conserver la cartouche dans son porte-cartouche dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après le mélange

- À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
- Ne pas congeler.
- Conserver le stylo, contenant une cartouche mélangée soigneusement fermé à l'abri de la lumière.
- N'utilisez pas ce médicament pendant plus de 14 jours après l'avoir mélangé.
- N'utilisez pas ce médicament s'il n'a pas été conservé correctement.
- Avant de fixer une nouvelle seringue à votre stylo Natpar, vérifiez que la solution est limpide et incolore. Il est fréquent de voir des petites bulles. N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez qu'il est devenu trouble, coloré ou qu'il contient des particules visibles.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Natpar

La substance active est la parathormone (recombinante).

Le médicament est disponible en cartouches de 4 dosages différents (chaque cartouche contient 14 doses) :

Natpar 25 microgrammes

Après reconstitution, chaque dose contient 25 microgrammes de parathormone dans 71,4 microlitres de solution.

Natpar 50 microgrammes

Après reconstitution, chaque dose contient 50 microgrammes de parathormone dans 71,4 microlitres de solution.

Natpar 75 microgrammes

Après reconstitution, chaque dose contient 75 microgrammes de parathormone dans 71,4 microlitres de solution.

Natpar 100 microgrammes

Après reconstitution, chaque dose contient 100 microgrammes de parathormone dans 71,4 microlitres de solution.

Les autres composants contenus dans la cartouche (pour tous les dosages) sont :

Poudre :

- chlorure de sodium ;
- mannitol ;
- acide citrique monohydraté ;
- hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH).

Solvant :

- métacrésol ;
- eau pour préparations injectables.

Comment se présente Natpar et contenu de l'emballage extérieur

Chaque cartouche de Natpar contient le médicament sous forme de poudre avec un solvant pour préparer une solution injectable. La cartouche est en verre, avec une bague d'étanchéité en caoutchouc à l'extrémité supérieure. La cartouche est contenue dans un porte-cartouche en plastique.

Natpar est présenté dans une boîte contenant 2 cartouches dans leur porte-cartouche.

La couleur de la boîte et de la cartouche indique le dosage de votre médicament Natpar :

Natpar 25 microgrammes/dose

Cartouche mauve.

Natpar 50 microgrammes/dose

Cartouche rouge.

Natpar 75 microgrammes/dose

Cartouche grise.

Natpar 100 microgrammes/dose

Cartouche bleue.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Takeda 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 Ελλάς 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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
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

Slovenská republika

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'[Agence européenne des médicaments](http://www.ema.europa.eu) <http://www.ema.europa.eu>

7. Mode d'emploi

Ce guide est destiné à vous aider à préparer et injecter Natpar et à conserver votre stylo Natpar.

Ces instructions sont divisées en 5 étapes.

Découvrir les composants du stylo Natpar et votre médicament Natpar
Préparation et mélange de Natpar
Préparation du stylo Natpar
Administration de votre dose quotidienne
Comment conserver votre médicament

Si à tout moment vous avez besoin d'une assistance, contactez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Vous pouvez également contacter Takeda à medinfoEMEA@takeda.com.

Quelles sont les informations à connaître avant de commencer

- N'UTILISEZ PAS votre stylo Natpar avant que votre médecin ou infirmier/ère vous ait montré comment le faire.
- Suivez ces instructions chaque fois que vous mélangez votre médicament, préparez votre stylo ou effectuez une injection afin de ne pas omettre une étape.
- Une aiguille neuve doit être fixée au stylo chaque jour.
- Une nouvelle cartouche doit être préparée tous les 14 jours.
- N'UTILISEZ PAS ce médicament si vous remarquez qu'il est devenu trouble, coloré ou qu'il contient des particules visibles.
- Conservez toujours la cartouche au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
- NE CONGELEZ PAS votre cartouche.
- N'UTILISEZ PAS une cartouche qui a été congelée.
- Éliminez toutes les cartouches dont le mélange a été effectué il y a plus de 14 jours.
- Injectez votre dose une seule fois par jour.
- Pour nettoyer votre stylo Natpar, essuyez l'extérieur du stylo avec un chiffon humide. NE METTEZ PAS le stylo dans l'eau et n'utilisez aucun liquide pour le laver ou le nettoyer.
- Éliminez la cartouche de Natpar et les aiguilles usagées en suivant les instructions de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.
- Votre stylo Natpar peut être réutilisé pendant une durée allant jusqu'à 2 ans.

Découvrir les composants du stylo Natpar et votre médicament Natpar

Découvrir les composants du stylo Natpar

Pièces du stylo Natpar

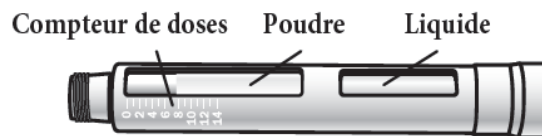
Remarque : le tube protecteur du piston (cartouche factice) protège le piston pendant le transport depuis l'usine. Éliminez le tube protecteur du piston lorsque vous êtes prêt(e) à utiliser votre stylo.



Cartouche de médicament Natpar

La cartouche de médicament Natpar contient le médicament sous forme de poudre et un solvant avec lequel la poudre doit être mélangée. Vous devez mélanger la poudre et le liquide dans la cartouche avant d'utiliser votre stylo Natpar.

- Chaque cartouche contient 14 doses.
- Le compteur de doses vous indique le nombre de doses restantes dans la cartouche.



Autres accessoires nécessaires :

Remarque : les tampons imbibés d'alcool, les aiguilles pour injection et le collecteur d'aiguilles ne sont pas inclus dans la boîte.

L'étiquette de suivi du traitement de la cartouche est située dans ce mode d'emploi.

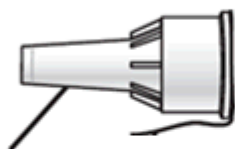


Étiquette de suivi du traitement de la cartouche

Utilisez le tampon imbibé d'alcool pour nettoyer le site d'injection.

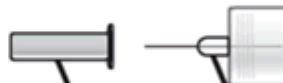


Aiguille à usage unique (vue en éclaté)



Capuchon de l'aiguille

Languette en papier



Embout de protection de l'aiguille

Aiguille



(exemple de collecteur d'aiguilles)

Mélangeur



Molette

Piston (déployé)

Préparation et mélange de Natpar

Vous devez mélanger Natpar avant de pouvoir l'utiliser. Une fois le médicament mélangé, il peut être utilisé pour **14 injections (14 doses)** au maximum.

Si c'est la première fois que vous utilisez Natpar vous-même, votre médecin ou votre infirmier/ère vous montrera comment mélanger votre cartouche de Natpar.

1. Lorsque vous vous préparez à administrer une dose, veillez à sortir votre cartouche de Natpar du réfrigérateur.

Remarque : vous devez conserver la cartouche au réfrigérateur à tout moment, sauf pour la préparation et l'injection de votre médicament.



- Lavez-vous les mains et séchez-les.
 - Rassemblez les accessoires, incluant :
 - le mélangeur ;
 - une cartouche de Natpar neuve sortie du réfrigérateur ;
 - une aiguille pour stylo à usage unique neuve ;
 - un collecteur d'aiguilles ;
 - un crayon ou stylo pour noter la date du mélange de la cartouche ;
 - l'étiquette de suivi du traitement de la cartouche (située dans ce mode d'emploi) ;
 - votre stylo Natpar pour injecter le médicament ;
 - ce mode d'emploi.
2. Notez les dates sur votre étiquette de suivi du traitement de la cartouche.

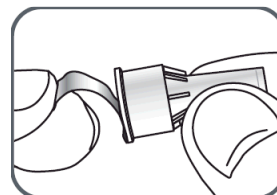
Étiquette de suivi du traitement de la cartouche

Instructions :

- Notez la date du jour dans l'emplacement suivant « **Date du mélange** ».
- Comptez **14** jours à partir de la date du jour et notez la date dans l'emplacement suivant « **Éliminer le** » (même jour de la semaine, **deux** semaines plus tard).
- Éliminez votre cartouche de médicament le jour indiqué par la date « **Éliminer le** », même s'il reste du médicament dans la cartouche. **N'utilisez pas** votre cartouche le jour indiqué par la date « **Éliminer le** ».
- Une aiguille pour stylo **doit être** fixée pour mélanger une cartouche neuve.

Cartouche 1	
Date du mélange:	___/___/___
Éliminer le:	___/___/___ (même jour de la semaine, 2 semaines plus tard)
Cartouche 2	
Date du mélange:	___/___/___
Éliminer le:	___/___/___ (même jour de la semaine, 2 semaines plus tard)

3. Retirez la languette en papier du capuchon de l'aiguille.



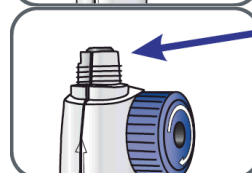
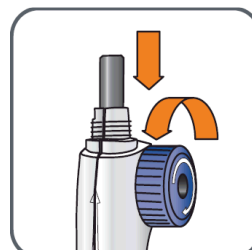
4. Vissez l'aiguille du stylo sur la cartouche dans le sens des aiguilles d'une montre.

- Vérifiez que l'aiguille du stylo est droite et bien fixée sur la cartouche (le bord large du capuchon de l'aiguille doit toucher « l'épaulement » de la cartouche).
- **Ne retirez pas** le capuchon ou l'embout de protection de l'aiguille avant d'être prêt(e) à injecter votre médicament.



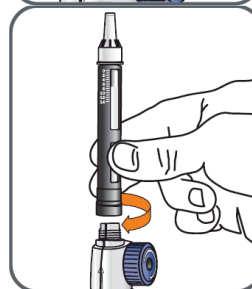
5. Tournez la molette du mélangeur dans le sens contraire des aiguilles d'une montre pour faire descendre le piston s'il n'est pas déjà en position basse.

- Vérifiez que le piston dans le mélangeur se présente comme sur l'illustration (entré complètement dans le mélangeur).



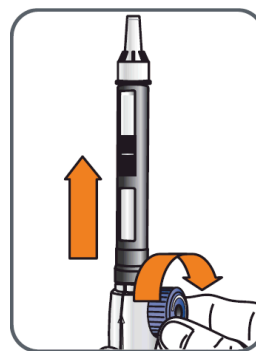
6. Vissez la cartouche de Natpar sur le mélangeur en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre.

- L'aiguille du stylo doit être fixée fermement.



7. **Le capuchon de l'aiguille étant dirigé vers le haut**, tournez lentement la molette dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que les butées dans la cartouche ne bougent plus **et que la molette tourne librement**.

- Tenez l'aiguille dirigée vers le haut.
- **NE TENEZ PAS** le mélangeur en position inclinée.

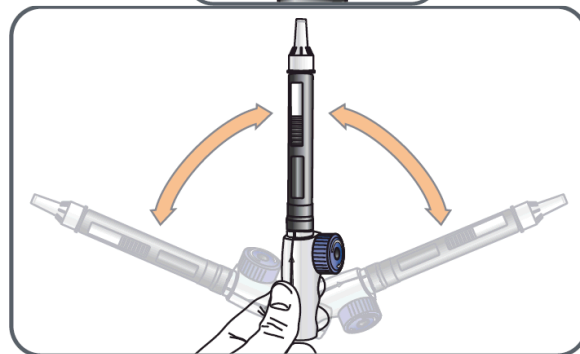


8. Vérifier que les butées se présentent comme sur l'illustration et restent accolées.



9. Tenez le mélangeur avec la cartouche attachée, l'aiguille dirigée vers le haut, et faites bouger **délicatement** la cartouche d'un côté à l'autre (de la position 9 heures à la position 15 heures) environ 10 fois pour **dissoudre la poudre** présente dans la cartouche.

- **N'AGITEZ PAS la cartouche.**
- Veillez à ce que l'aiguille soit dirigée vers le haut.
- Posez le mélangeur avec la cartouche de médicament attachée et attendez 5 minutes pour permettre la dissolution complète de la poudre.

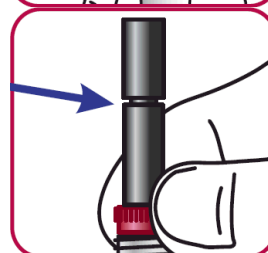
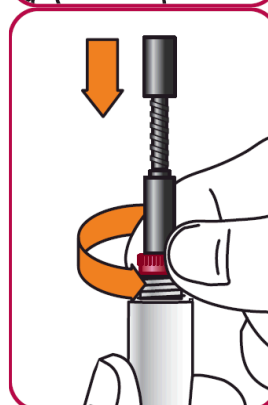
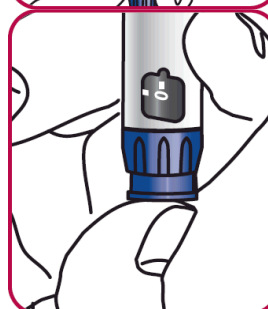
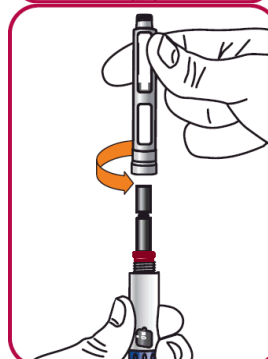
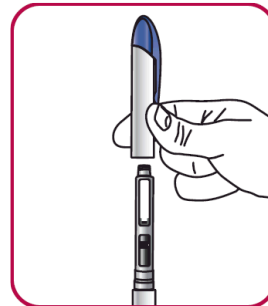


Contrôlez la solution avant **l'administration de chaque dose quotidienne**. Si la solution est trouble, contient des particules visibles ou n'est pas incolore après 5 minutes, **n'utilisez pas ce médicament. Contactez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère**. Il est normal de voir des petites bulles.

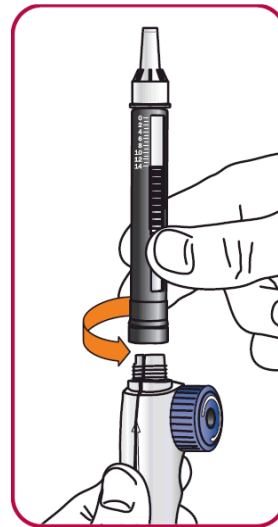
Préparation du stylo Natpar

Vous devez préparer votre stylo Natpar une fois **tous les 14 jours**.

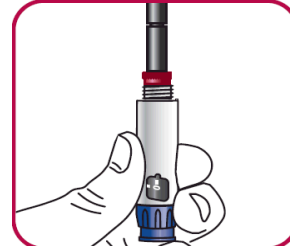
1. Prenez votre stylo et retirez le capuchon. Mettez le capuchon de côté pour le réutiliser plus tard.
2. Dévissez le tube protecteur du piston (**cartouche factice**) ou la cartouche de médicament vide en tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre et jetez-le(la) dans un collecteur d'aiguilles.
3. Appuyez sur le bouton d'injection. Le chiffre « 0 » doit s'aligner sur l'encoche dans la fenêtre d'affichage de la dose. Si vous ne voyez pas le chiffre « 0 » aligné, appuyez sur le bouton d'injection jusqu'à ce qu'il soit aligné.
4. Faites descendre le piston. Si le piston est déployé, tournez la bague de couleur rouge foncé dans le sens contraire des aiguilles d'une montre pour le faire descendre. Ne serrez pas trop la bague.
5. Vérifiez le piston. Il doit y avoir un petit espace lorsque la manipulation est effectuée correctement.



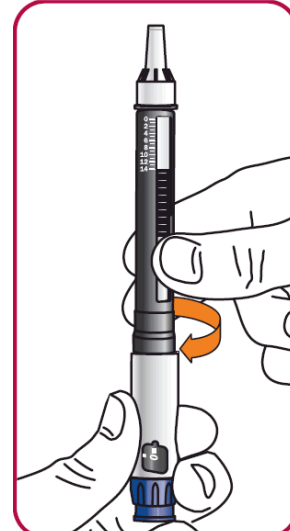
6. Retirez la cartouche du mélangeur en dévissant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre et posez le mélangeur.



7. Fixez la cartouche au stylo. Tenez le stylo par sa base avec le piston dirigé vers le haut.

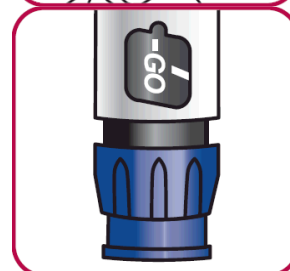


8. Le capuchon de l'aiguille étant dirigé vers le haut, vissez la cartouche sur le stylo en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'espace entre la cartouche et le stylo.

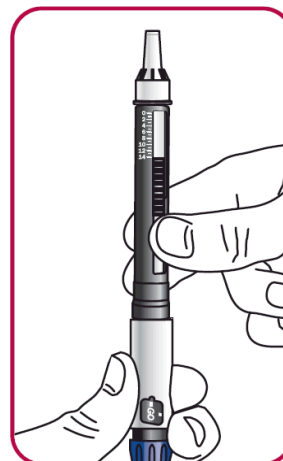


9. **Amorçage du stylo Natpar**

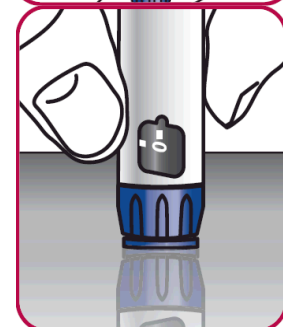
Tournez le sélecteur de dose dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que « **GO** » soit aligné sur l'encoche dans la fenêtre d'affichage de la dose.



10. Tenez le stylo avec le capuchon de l'aiguille vers le haut.



11. Pressez le bouton d'injection sur une surface plane, par exemple une table, jusqu'à ce que le chiffre « 0 » soit aligné sur l'encoche dans la fenêtre d'affichage de la dose.



- Il est normal qu'**une** ou **deux** gouttes de liquide apparaissent sur l'aiguille pendant cette étape.
- **Ne retirez pas** la cartouche de médicament du stylo avant la date « **Éliminer le** » ou avant que la cartouche soit vide.
- Amorcez le stylo **une** fois seulement pour chaque nouvelle cartouche.

Administration de votre dose quotidienne

REMARQUE : si vous venez de terminer le mélange de votre médicament et la préparation du stylo et que l'aiguille est sur le stylo, passez à « Avant d'injecter votre dose quotidienne » (étape 6 dans cette section) pour des instructions sur la façon d'effectuer l'injection en utilisant votre stylo Natpar.

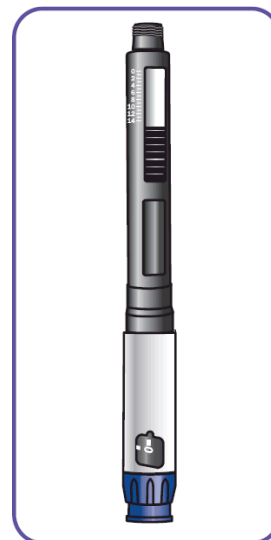
Si à tout moment vous avez besoin d'aide, adressez-vous à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

1. Lavez-vous les mains et séchez-les.
2. Rassemblez les accessoires, incluant :
 - le stylo Natpar sorti du réfrigérateur ;
 - une aiguille pour stylo à usage unique neuve ;
 - un collecteur d'aiguilles ;
 - un tampon imbibé d'alcool.

Remarque : vous devez conserver la cartouche mélangée dans le stylo au réfrigérateur à tout moment, sauf pour la préparation et l'injection de votre médicament.

3. **Vérifiez la cartouche.**

Retirez le capuchon de votre stylo Natpar. La cartouche de médicament mélangé doit être à l'intérieur.



4. Avant de fixer une aiguille neuve sur le stylo, vérifiez :

- Que la solution est limpide, **incolore**, et ne contient pas de particules visibles. Il est normal de voir des petites bulles.

Si le liquide n'est pas limpide, incolore ou contient des particules visibles, **n'utilisez pas ce médicament. Contactez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.**

Vous devez préparer une nouvelle cartouche de Natpar si :

- il ne reste pas de doses dans le stylo (compteur de doses à « 0 ») ;

ou

- la date « **Éliminer le** » est atteinte (voir Étiquette de suivi du traitement).

5. Pour fixer une aiguille neuve.

- Retirez la languette en papier du capuchon de l'aiguille.
- Tenez fermement le stylo Natpar en position verticale.
- Tout en maintenant le capuchon de l'aiguille en position droite, vissez-le fermement sur la cartouche en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre (le bord large du capuchon de l'aiguille doit toucher « l'épaulement » de la cartouche).
- Laissez le capuchon sur l'aiguille.



6. **Avant d'injecter votre dose quotidienne**

- N'UTILISEZ PAS une cartouche qui a été congelée.
- Éliminez toutes les cartouches dont le mélange a été effectué si la date

« **Éliminer le** » est atteinte (voir Étiquette de suivi du traitement).

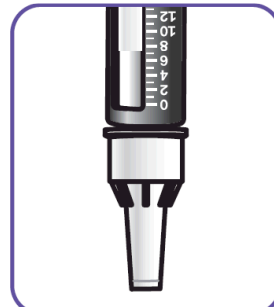
7. Nettoyez le site d'injection sur votre cuisse avec un tampon imbibé d'alcool. Injectez dans les cuisses droite et gauche en alternance un jour sur deux.



Veillez à ce que le capuchon de l'aiguille soit dirigé vers le bas en permanence pendant les étapes 8 à 17.

8. Tenez le stylo Natpar avec l'aiguille dirigée vers le bas.

- **Maintenez l'aiguille dirigée vers le bas jusqu'à ce que l'injection soit terminée.**



9. Tenez le stylo de façon à voir la fenêtre d'affichage de la dose.



10. Tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce que « **GO** » soit aligné sur l'encoche dans la fenêtre. **Ne tournez pas** le sélecteur de dose au-delà de « **GO** ».

- **Si le sélecteur de dose est difficile à tourner**, il est possible qu'il ne reste pas assez de liquide.

Vérifiez le **compteur de doses** sur la cartouche pour voir s'il reste des doses ou vérifiez la date « **Éliminer le** » sur l'**étiquette de suivi du traitement de la cartouche** pour savoir si le délai écoulé est de plus de 14 jours.



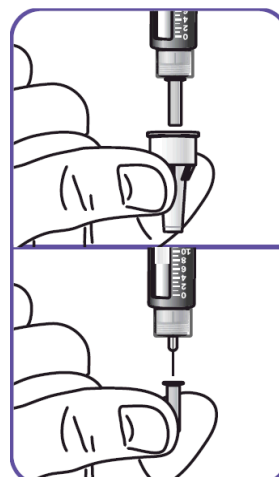
11. Tapotez doucement la cartouche 3 à 5 fois. Cela expulse les éventuelles bulles d'air hors de l'aiguille.



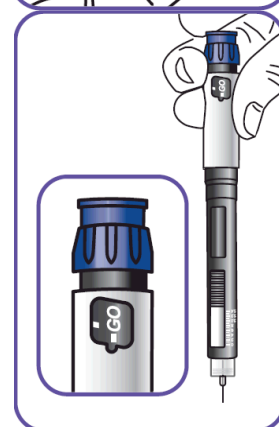
12. **Préparez l'aiguille du stylo pour administrer l'injection.**

Sans dévisser,

- retirez immédiatement le capuchon de l'aiguille et mettez-le de côté ;
- puis retirez l'embout de protection de l'aiguille et éliminez-le.



13. Tenez le stylo de façon à voir « **GO** » dans la fenêtre d'affichage de la dose, l'aiguille étant dirigée vers le bas.



14. Lisez attentivement les étapes 15, 16 et 17 **avant** d'injecter le médicament.

15. Insérez complètement l'aiguille dans votre cuisse (vous pouvez pincer un pli de la peau si votre médecin ou infirmier/ère vous a dit de le faire). Vérifiez que vous pouvez voir « **GO** » dans la fenêtre.

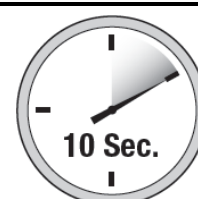


16. Appuyez sur le bouton d'injection jusqu'à ce que le chiffre « **0** » soit aligné sur l'encoche dans la fenêtre d'affichage de la dose. Vous devez voir et sentir le sélecteur de dose revenir à « **0** ». **Comptez lentement jusqu'à 10.**



Remarque importante à propos de l'injection :

Pour éviter l'administration d'une sous-dose, vous devez maintenir l'aiguille dans la peau pendant 10 secondes APRÈS avoir appuyé sur le bouton d'injection.

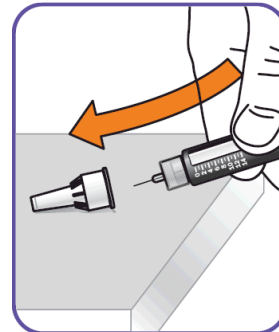


17. Retirez l'aiguille de votre cuisse en tirant droit.

- Il est normal de voir une ou deux gouttes de liquide apparaître sur l'aiguille pendant cette étape.
- Si vous pensez ne pas avoir reçu votre pleine dose, n'injectez pas une autre dose. Appelez votre médecin. Vous pourrez avoir besoin de prendre du calcium et de la vitamine D.

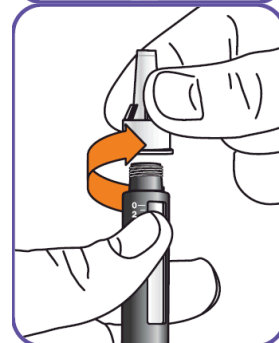
18. Placez le gros capuchon de l'aiguille sur une surface plane, puis insérez avec précaution l'aiguille exposée dans le capuchon sans la toucher.

- Assurez-vous que l'aiguille est entrée complètement dans le capuchon.



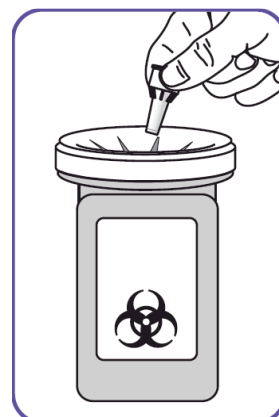
19. Dévissez le capuchon de l'aiguille (avec l'aiguille du stylo à l'intérieur) en tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre tout en tenant la cartouche.

- Ne prêtez pas votre stylo ou les aiguilles du stylo à une autre personne. Cela pourrait entraîner la transmission d'une infection à vous-même ou à l'autre personne.



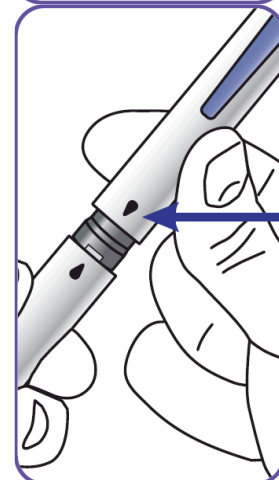
20. Éliminez l'aiguille usagée dans un collecteur d'aiguilles.

Demandez à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère comment éliminer correctement un collecteur d'aiguilles plein.



21. Remettez le capuchon sur votre stylo.

- Une cartouche doit être attachée au stylo pour pouvoir mettre le capuchon sur le stylo.
- Alignez le clip de la languette sur le stylo.
- Appuyez sur le capuchon et le stylo jusqu'à ce que vous entendiez un clic.



22. Placez le stylo Natpar au réfrigérateur.

Comment conserver votre médicament

Les cartouches de Natpar et tout stylo contenant une cartouche de médicament mélangé doivent toujours être conservés au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

- **NE CONGELEZ PAS** votre cartouche.
- **N'UTILISEZ PAS** une cartouche qui a été congelée.
- Éliminez toutes les cartouches dont le mélange a été effectué il y a plus de 14 jours.