

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Natpar 25 mikrograma/doza, prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
Natpar 50 mikrograma/doza, prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
Natpar 75 mikrograma/doza, prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
Natpar 100 mikrograma/doza, prašak i otapalo za otopinu za injekciju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Natpar 25 mikrograma

Jedna doza sadrži 25 mikrograma paratiroidnog hormona (rDNA)\* u 71,4 mikrolitre otopine nakon rekonstitucije.

Jedan uložak sadrži 350 mikrograma paratiroidnog hormona (rDNA).

### Natpar 50 mikrograma

Jedna doza sadrži 50 mikrograma paratiroidnog hormona (rDNA) u 71,4 mikrolitre otopine nakon rekonstitucije.

Jedan uložak sadrži 700 mikrograma paratiroidnog hormona (rDNA).

### Natpar 75 mikrograma

Jedna doza sadrži 75 mikrograma paratiroidnog hormona (rDNA) u 71,4 mikrolitre otopine nakon rekonstitucije.

Jedan uložak sadrži 1050 mikrograma paratiroidnog hormona (rDNA).

### Natpar 100 mikrograma

Jedna doza sadrži 100 mikrograma paratiroidnog hormona (rDNA) u 71,4 mikrolitre otopine nakon rekonstitucije.

Jedan uložak sadrži 1400 mikrograma paratiroidnog hormona (rDNA).

\*Paratiroidni hormon (rDNA), proizveden u bakteriji *E. coli* tehnologijom rekombinantne DNA, istovjetan je slijedu 84 aminokiseline endogenog humanog paratiroidnog hormona.

### Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna doza sadrži 0,32 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak je bijele boje, a otapalo je bistra, bezbojna otopina.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Natpar je indiciran kao pomoćna terapija u odraslih bolesnika s kroničnim hipoparatiroidizmom koji ne mogu biti prikladno liječeni samo standardnom terapijom.

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Općenito

Liječenje treba nadzirati liječnik ili drugi kvalificirani zdravstveni djelatnik iskusan u liječenju bolesnika s hipoparatiroidizmom.

Cilj liječenja lijekom Natpar je postići kontrolu kalcemije i smanjiti simptome (vidjeti također dio 4.4). Optimizacija parametara metabolizma kalcija i fosfata mora biti u skladu s trenutnim terapijskim smjernicama za liječenje hipoparatiroidizma.

Prije početka i tijekom liječenja lijekom Natpar:

- Provjerite jesu li zalihe 25-OH vitamina D dovoljne.
- Provjerite je li magnezij u serumu unutar referentnih vrijednosti.

### Doziranje

#### Započinjanje primjene lijeka Natpar

1. Započnite liječenje sa 50 mikrograma jedanput dnevno supkutanom injekcijom u bedro (pri čemu se bedro u koje se injekcija daje mijenja svakog dana). Ako je prije primjene doze kalcij u serumu  $>2,25$  mmol/l, treba razmotriti početnu dozu od 25 mikrograma.
2. Ako bolesnici koriste aktivni vitamin D, smanjite dozu aktivnog vitamina D za 50%, ako je kalcij u serumu prije primjene doze iznad 1,87 mmol/l.
3. U bolesnika koji uzimaju nadomjestke kalcija održavajte dozu nadomjestka kalcija.
4. Mjerite koncentraciju kalcija u serumu prije primjene doze unutar razdoblja od 2 do 5 dana. Ako je prije primjene doze kalcij u serumu ispod 1,87 mmol/l ili iznad 2,55 mmol/l, mjerenje treba ponoviti sljedeći dan.
5. Prilagodite dozu aktivnog vitamina D ili nadomjestka kalcija, ili i jednog i drugog, na temelju vrijednosti kalcija u serumu i kliničke procjene (tj. znakova i simptoma hipokalcemije ili hiperkalcemije). Preporučene prilagodbe lijeka Natpar, aktivnog vitamina D i nadomjestka kalcija na temelju razina kalcija u serumu su sljedeće:

| Kalcij u serumu prije primjene doze                                      | Prva prilagodba                                                                                                  | Druga prilagodba           | Treća prilagodba                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                          | Natpar                                                                                                           | Oblici aktivnog vitamina D | Nadomjestak kalcija                                                                                      |
| <b>Iznad</b> gornje granice normale (GGN) (2,55 mmol/l)*                 | Razmotrite smanjivanje ili prekid primjene lijeka Natpar i napravite ponovnu procjenu mjerenjem kalcija u serumu | Smanjite ili prekinite**   | Smanjite                                                                                                 |
| Više od 2,25 mmol/l i <b>ispod</b> gornje granice normale (2,55 mmol/l)* | Razmotrite smanjivanje                                                                                           | Smanjite ili prekinite**   | Bez promjene, ili smanjite ako je primjena aktivnog vitamina D već prekinuta prije ovog koraka titracije |
| Manje ili jednako 2,25 mmol/l i <b>iznad 2 mmol/l</b>                    | Bez promjene                                                                                                     | Bez promjene               | Bez promjene                                                                                             |
| Niže od 2 mmol/l                                                         | Razmotrite povećanje nakon najmanje 2-4 tjedna na stabilnoj dozi                                                 | Povećajte                  | Povećajte                                                                                                |
| *Vrijednost GGN može varirati od laboratorija od laboratorija            |                                                                                                                  |                            |                                                                                                          |
| **Prekinite primjenu u bolesnika koji primaju najnižu raspoloživu dozu   |                                                                                                                  |                            |                                                                                                          |

6. Ponovite korake 4 i 5 dok ciljne koncentracije kalcija u serumu prije doze ne budu unutar raspona od 2,0-2,25 mmol/l, primjena aktivnog vitamina D bude prekinuta i nadomjestak kalcija dostatan za zadovoljenje dnevnih potreba.

#### Prilagođavanje doze lijeka Natpar nakon početnog razdoblja

Tijekom titracije mora se pratiti koncentraciju kalcija u serumu (vidjeti dio 4.4).

Doza lijeka Natpar može se povećavati za 25 mikrograma otprilike svakih 2 do 4 tjedna, najviše do maksimalne dnevne doze od 100 mikrograma. Titriranje naniže do najmanje 25 mikrograma može biti provedeno u bilo koje vrijeme.

Preporučuje se mjerenje kalcija u serumu korigiranog za albumin 8-12 sati nakon doziranja lijeka Natpar. Ako je kalcij u serumu nakon doze >GGN, tada prvo smanjite aktivni vitamin D i nadomjestke kalcija te pratite tijek. Mjerenja kalcija u serumu prije i nakon doze treba ponoviti i potvrditi da se vrijednosti nalaze u prihvatljivom rasponu prije razmatranja titriranja na višu dozu lijeka Natpar. Ako kalcij u serumu nakon doze ostane >GGN, treba dodatno smanjiti ili prekinuti primjenu peroralno uzimanih nadomjestaka kalcija (vidjeti također tablicu prilagodbe doze pod *Započinjanje primjene lijeka Natpar*).

Pri bilo kojoj razini doze lijeka Natpar, ako kalcij u serumu korigiran za albumin nakon doze premašuje GGN, a primjena aktivnog vitamina D i peroralnog kalcija je prekinuta, ili su prisutni simptomi koji upućuju na hiperkalcemiju, potrebno je smanjiti dozu lijeka Natpar (vidjeti dio 4.4).

#### Propuštena doza

U slučaju propuštanja doze, Natpar se mora primijeniti što je prije razumno moguće, te se moraju uvesti dodatni egzogeni izvori kalcija i/ili aktivnog vitamina D na temelju simptoma hipokalcemije.

#### Privremen ili trajan prekid liječenja

Nagli privremen ili trajan prekid primjene lijeka Natpar može rezultirati teškom hipokalcemijom. Privremeni ili trajni prekid liječenja lijekom Natpar mora biti proveden uz praćenje razina kalcija u serumu i, po potrebi, prilagodbu egzogenog kalcija i/ili aktivnog vitamina D (vidjeti dio 4.4).

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Vidjeti dio 5.2.

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 30 do 80 ml/min). Nema dostupnih podataka vezanih uz bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre (ukupni rezultat od 7 do 9 na Child-Pugh skali). Nema dostupnih podataka vezanih uz bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Natpar u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Natpar je pogodan za samoprimjenu od strane bolesnika. Liječnik koji propisuje lijek ili medicinska sestra moraju obučiti bolesnike u pogledu pravilnih tehnika davanja injekcija, posebno na početku uporabe.

Svaka doza mora biti primijenjena kao potkožna injekcija jedanput dnevno, svakog dana u drugo bedro.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene i o uporabi brizgalice vidjeti dio 6.6 i upute sadržane u uputi o lijeku.

Natpar se ne smije primjenjivati intravenski ili intramuskularno.

#### **4.3 Kontraindikacije**

Natpar je kontraindiciran u bolesnika:

- koji su preosjetljivi na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- koji primaju ili su prije primali radijacijsku terapiju kostiju
- koji imaju maligna oboljenja kostiju ili metastaze na kostima
- kod kojih postoji povećan početni rizik od osteosarkoma, kao što su bolesnici s Pagetovom bolešću kostiju ili nasljednim poremećajima
- kod kojih postoje neobjašnjiva povećanja alkalne fosfataze specifične za kosti
- kod kojih postoji pseudohipoparatiroidizam.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Svrha liječenja lijekom Natpar je postizanje koncentracije kalcija u serumu 2,0-2,25 mmol/l prije primjene doze i koncentracije kalcija u serumu <2,55 mmol/l nakon 8-12 sati od primjene doze.

##### Praćenje bolesnika tijekom liječenja

Razine kalcija u serumu moraju se pratiti prije primjene doze i, u određenim slučajevima, nakon primjene doze tijekom liječenja lijekom Natpar (vidjeti dio 4.2). U multicentričnom kliničkom ispitivanju, vrijednosti kalcija u serumu korigiranih za albumin 6-10 sati nakon doze bile su u prosjeku 0,25 mmol/l više nego vrijednosti prije doze, s uočenim maksimalnim povećanjem od 0,7 mmol/l. Možda će biti potrebno smanjiti doze kalcija, vitamina D, ili lijeka Natpar ako se nakon primjene doze uoči hiperkalcemija, čak i ako su koncentracije kalcija prije doze prihvatljive (vidjeti dio 4.2).

##### Hiperkalcemija

Hiperkalcemija je prijavljena u kliničkim ispitivanjima u kojima je primjenjivan lijek Natpar. Hiperkalcemija se obično pojavila tijekom razdoblja titracije, u kojem su prilagođavane doze oralno uzimanog kalcija, aktivnog vitamina D i lijeka Natpar. Hiperkalcemija može biti minimizirana praćenjem preporučenog doziranja, informacija o nadziranju bolesnika, te postavljanjem pitanja bolesnicima o bilo kojim simptomima hiperkalcemije. Ako se razvije teška hiperkalcemija (>3,0 mmol/l ili iznad gornje granice normale sa simptomima), treba razmotriti primjenu hidracije i privremeni prekid primjene lijeka Natpar, kalcija i aktivnog vitamina D dok se kalcij u serumu ne vrati u normalan raspon. Zatim razmotrite nastavak primjene lijeka Natpar, kalcija i aktivnog vitamina D u nižim dozama (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

##### Hipokalcemija

Hipokalcemija, uobičajena klinička manifestacija hipoparatiroidizma, prijavljena je u kliničkim ispitivanjima s lijekom Natpar. Većina događaja hipokalcemije koji su nastupili u kliničkim ispitivanjima bili su blage do umjerene težine. Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih lijekom Natpar prijavljeni su slučajevi simptomatske hipokalcemije, uključujući slučajeve koji su doveli do napadaja. Rizik od ozbiljne hipokalcemije najveći je nakon što se primjena lijeka Natpar prekine, ako se lijek propusti uzeti ili se s njegovom primjenom naglo prestane, ali može se pojaviti bilo kada. Privremeni ili trajni prekid liječenja lijekom Natpar mora biti proveden uz praćenje razina kalcija u serumu i, po potrebi, povećanje egzogenog kalcija i/ili aktivnog vitamina D. Hipokalcemija može biti minimizirana praćenjem preporučenog doziranja, informacija o nadziranju bolesnika, te postavljanjem pitanja bolesnicima o bilo kojim simptomima hipokalcemije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

#### Istodobna uporaba s kardioaktivnim glikozidima

Hiperkalcemija izazvana bilo kojim uzrokom može predisponirati za toksičnost digitalisa. U bolesnika kod kojih se lijek Natpar primjenjuje istodobno s kardioaktivnim glikozidima (kao što su digoksin ili digitoksin), potrebno je pratiti razine kalcija i kardioaktivnog glikozida u serumu zbog znakova i simptoma koji ukazuju na toksičnost digitalisa (vidjeti dio 4.5).

#### Teška bolest bubrega ili jetre

Natpar treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškom bolesti bubrega ili jetre jer nisu procijenjeni u kliničkim ispitivanjima.

#### Primjena u mladim odraslim osoba

Natpar treba primjenjivati uz oprez u mladim odraslim bolesnika s otvorenim epifizama, budući da ti bolesnici mogu biti izloženi povećanom riziku od osteosarkoma (vidjeti dio 4.3).

#### Primjena u starijih bolesnika

Klinička ispitivanja lijeka Natpar nisu uključila dovoljan broj ispitanika u dobi od 65 i više godina kako bi se utvrdilo je li reakcija u tih ispitanika različita od one u mlađih ispitanika.

#### Tahifilaksija

Učinak povišenja kalcija koji ima lijek Natpar može se s vremenom smanjiti u nekih bolesnika. Potrebno je u intervalima pratiti odgovor koncentracije kalcija u serumu na primjenu lijeka Natpar kako bi se to uočilo i razmotrila dijagnoza tahifilaksije.

Ako je koncentracija 25-OH vitamina D u serumu niska, tada prikladan nadomjestak može ponovno uspostaviti odgovor kalcija u serumu na Natpar (vidjeti dio 4.2).

#### Urolitijaza

Natpar nije ispitivan u bolesnika s urolitijazom. Natpar treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s aktivnom ili nedavnom urolitijazom jer može dovesti do egzacerbacije tog stanja.

#### Preosjetljivost

Nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika koji su uzimali Natpar prijavljene su reakcije preosjetljivosti. Reakcije preosjetljivosti mogu uključivati anafilaksiju, dispneju, angioedem, urtikariju, osip itd. Ako se pojave znakovi ili simptomi ozbiljne reakcije preosjetljivosti, potrebno je prekinuti liječenje lijekom Natpar i primijeniti standardno liječenje reakcije preosjetljivosti. Bolesnike je potrebno pratiti dok se znakovi i simptomi ne povuku (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8). Prilikom prekida liječenja lijekom Natpar, bolesnike je potrebno pratiti na moguću pojavu hipokalcemije (vidjeti dio 4.2).

#### Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Razine kalcija u serumu utječu na inotropne učinke kardioaktivnih glikozida. Kombinirana uporaba lijeka Natpar i kardioaktivnih glikozida (npr. digoksina ili digitoksina) može predisponirati bolesnike za toksičnost digitalisa ako dođe do razvoja hiperkalcemije. Nije provedeno nijedno ispitivanje interakcije lijekova za kardioaktivne glikozide i Natpar (vidjeti dio 4.4).

Potrebno je pratiti razine kalcija u serumu bolesnika u slučaju primjene bilo kojeg lijeka koji utječe na razine kalcija u serumu (npr. litij, tiazidi).

Istodobna primjena alendronatne kiseline i lijeka Natpar može dovesti do smanjenja učinka štednje kalcija, što može ometati normalizaciju razine kalcija u serumu. Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Natpar s bisfosfonatima.

Natpar je protein koji se ne metabolizira jetrenim mikrosomalnim enzimima koji metaboliziraju lijekove (npr. izoenzimi citokroma P450) niti ih inhibira. Natpar se ne veže na proteine i ima nizak volumen distribucije.

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Natpar u trudnica. Istraživanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za trudnicu ili fetus u razvoju. Mora se odlučiti treba li započeti ili prekinuti liječenje lijekom Natpar tijekom trudnoće uzimajući u obzir poznate rizike liječenja u odnosu na korist za ženu.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Natpar u majčino mlijeko.

Dostupni farmakološki podaci u životinja pokazuju da se Natpar izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Mora se odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom Natpar uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

##### Plodnost

Nema podataka o učincima lijeka Natpar na plodnost u ljudi. Podaci u životinja ne ukazuju na nikakav poremećaj plodnosti.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Natpar ne utječe ili zanemarljivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Budući da neurološki simptomi mogu biti znak nekontroliranog hipoparatiroidizma, bolesnike s poremećajima kognicije ili pozornosti treba savjetovati da se suzdrže od upravljanja vozilima ili rada sa strojevima do prestanka simptoma.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave među bolesnicima liječenima lijekom Natpar bile su hiperkalcemija, hipokalcemija i njihove povezane kliničke manifestacije uključujući glavobolju, dijareju, povraćanje, paresteziju, hipoesteziju i hiperkalciuriju. U kliničkim ispitivanjima te su reakcije općenito bile blage do umjerene težine i prolazne, a rješavane su prilagođavanjem doza lijeka Natpar, kalcija i/ili aktivnog vitamina D (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

##### Tablični prikaz popisa nuspojava

Nuspojave u bolesnika liječenih lijekom Natpar u placebom kontroliranom ispitivanju i nuspojave iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet prikazane su u nastavku prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti. Učestalosti su definirane kao vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Sve nuspojave prepoznate u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u *kurzivu*.

| Klasifikacija organskog sustava | Vrlo često ( $\geq 1/10$ ) | Često ( $\geq 1/100$ i $< 1/10$ ) | Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)                  |
|---------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Poremećaji imunološkog sustava  |                            |                                   | <i>reakcije preosjetljivosti, (dispneja, angioedem, urtikarija, osip)</i> |

|                                                      |                                                                                |                                                                                                                                        |  |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Poremećaji metabolizma i prehrane                    | hiperkalcemija, hipokalcemija                                                  | hipomagnezemija <sup>†</sup> , tetanus <sup>†</sup>                                                                                    |  |
| Psihijatrijski poremećaji                            |                                                                                | anksioznost <sup>†</sup> , nesanica*                                                                                                   |  |
| Poremećaji živčanog sustava                          | glavobolja*, <sup>†</sup> hipoestezija <sup>†</sup> , parestezija <sup>†</sup> | somnolencija*                                                                                                                          |  |
| Srčani poremećaji                                    |                                                                                | palpitacije*, <sup>†</sup>                                                                                                             |  |
| Krvožilni poremećaji                                 |                                                                                | hipertenzija*                                                                                                                          |  |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja      |                                                                                | kašalj <sup>†</sup>                                                                                                                    |  |
| Poremećaji probavnog sustava                         | proljevanje*, <sup>†</sup> mučnina*, povraćanje*                               | bol u gornjem dijelu abdomena*                                                                                                         |  |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | artralgija*, spazam mišića <sup>†</sup>                                        | trzanje mišića <sup>†</sup> , mišićno-koštana bol <sup>†</sup> , mialgija <sup>†</sup> , bol u vratu <sup>†</sup> , bol u ekstremitetu |  |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava               |                                                                                | hiperkalciurija*, polakizurija <sup>†</sup>                                                                                            |  |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene        |                                                                                | astenija*, bol u prsištu <sup>†</sup> , umor, reakcije na mjestu injiciranja, žeđ*                                                     |  |
| Pretrage                                             |                                                                                | pozitivna antitijela anti-PTH, smanjena razina 25-hidroksikole kalciferola <sup>†</sup> , snižen vitamin D                             |  |

\*Znakovi i simptomi koji mogu biti povezani s hiperkalcemijom koji su uočeni u kliničkim ispitivanjima.

<sup>†</sup>Znakovi i simptomi koji mogu biti povezani s hipokalcemijom koji su uočeni u kliničkim ispitivanjima.

#### Opis odabranih nuspojava

Hiperkalcemija i hipokalcemija bile su česte tijekom razdoblja titracije doze. Rizik od ozbiljne hipokalcemije bio je najveći nakon prekida primjene lijeka Natpar. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi hipokalcemije koji su doveli do napadaja (vidjeti dio 4.4).

#### Reakcije na mjestu injiciranja

U placebom kontroliranom ispitivanju, 9,5% (8/84) bolesnika liječenih lijekom Natpar i 15% (6/40) bolesnika koji su primali placebo imalo je reakcije na mjestu injiciranja, od kojih su sve bile blage do umjerene težine.

#### Imunogenost

Zbog potencijalno imunogenih svojstava lijekova koji sadrže peptide, primjena lijeka Natpar može izazvati razvoj antitijela. U placebom kontroliranom ispitivanju u kojem su sudjelovali odrasli ispitanici s hipoparatiroidizmom, incidencija pojave antitijela na paratiroidni hormon (PTH) bila je 8,8% (3/34) i 5,9% (1/17) u bolesnika koji su supkutanom injekcijom primali 50 do 100 mikrograma lijeka Natpar, odnosno placeba, jedanput dnevno tijekom 24 tjedna.

U svim kliničkim ispitivanjima u bolesnika s hipoparatiroidizmom nakon liječenja lijekom Natpar u trajanju do 7,4 godine, stopa incidencije imunogenih događaja bila je 16/87 (18,4%) i nije se činilo da ona s vremenom raste. Tih 16 bolesnika imalo je nizak titar anti-PTH antitijela i 12 od njih je poslije postalo negativno na antitijela. Očita prolazna priroda antitijela na PTH vjerojatno je uzrokovana niskim titrom. Dvojica bolesnika imala su antitijela s neutralizirajućom aktivnošću; ti su bolesnici održavali klinički odgovor bez dokaza o nuspojavama povezanim s imunološkim sustavom.



#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

## **4.9 Predoziranje**

Predoziranje može izazvati hiperkalcemiju, čiji simptomi mogu uključivati palpitacije srca, promjene u nalazima EKG-a, hipotenziju, mučninu, povraćanje, omaglicu i glavobolju. Teška hiperkalcemija može biti stanje opasno po život, koje zahtijeva hitnu medicinsku skrb i pozorno praćenje (vidjeti dio 4.4).

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Homeostaza kalcija, paratiroidni hormoni i analozi, ATK oznaka: H05AA03

#### Mehanizam djelovanja

Endogeni paratiroidni hormon (PTH) se luči iz paratiroidnih žlijezda u obliku polipeptida koji se sastoji od 84 aminokiseline. PTH djeluje putem receptora za paratiroidni hormon na površini stanica koji su prisutni u kostima, bubrezima i živčanom tkivu. Receptori paratiroidnog hormona spadaju u obitelj receptora spregnutih s G proteinima.

PTH ima brojne fiziološke funkcije od kritične važnosti koje uključuju njegovu središnju ulogu u moduliranju razina kalcija i fosfata u serumu unutar usko reguliranih razina, reguliranju izlučivanja kalcija i fosfata putem bubrega, aktiviranju vitamina D i održavanju normalnog obnavljanja kostiju.

Natpar je proizveden u bakteriji *E. coli* tehnologijom rekombinantne DNA, a istovjetan je slijedu 84 aminokiseline endogenog humanog paratiroidnog hormona.

#### Farmakodinamički učinci

PTH (1-84) je glavni regulator homeostaze kalcija u plazmi. U bubrezima, PTH (1-84) povećava renalnu tubularnu reapsorpciju kalcija i potiče izlučivanje fosfata.

Ukupni učinak PTH-a je povećavanje koncentracije kalcija u serumu, smanjivanje urinarnog izlučivanja kalcija i smanjivanje koncentracije fosfata u serumu.

Natpar ima isti primarni slijed aminokiselina kao endogeni paratiroidni hormon i može se očekivati da ima isto fiziološko djelovanje.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i klinička djelotvornost lijeka Natpar u odraslih osoba s hipoparatiroidizmom izvedeni su iz jednog randomiziranog, placebom kontroliranog ispitivanja i jednog otvorenog nastavka ispitivanja. Ispitanici su u tim ispitivanjima sami primjenjivali lijek Natpar u dnevnim dozama u rasponu od 25 do 100 mikrograma po supkutanoj injekciji.

#### *Ispitivanje 1 - REPLACE*

Cilj ovog ispitivanja bio je održavanje razine kalcija u serumu lijekom Natpar, uz istovremeno smanjivanje ili zamjenu peroralno uzimanog kalcija i aktivnog vitamina D. Ispitivanje je bilo 24-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano i multicentrično. U tom su ispitivanju bolesnici s kroničnim hipoparatiroidizmom koji su primali kalcij i aktivne oblike vitamina D (metabolit vitamina D ili analoge) randomizirani za primanje lijeka Natpar (n=84) ili

placeba (n=40). Srednja dob ispitanika bila je 47,3 godina (raspon od 19 do 74 godine); 79% bile su žene. Bolesnici su bolovali od hipoparatiroidizma u prosjeku 13,6 godina.

Kod randomizacije, aktivni oblici vitamina D smanjeni su za 50% i bolesnici su dodijeljeni za primanje 50 mikrograma lijeka Natpar dnevno, ili za primanje placeba. Nakon randomizacije uslijedila je 12-tjedna faza titracije lijeka Natpar i 12-tjedna faza održavanja doze lijeka Natpar.

90% randomiziranih bolesnika dovršilo je 24 tjedana liječenja.

Za analizu djelotvornosti, ispitanici koji su ispunili tri komponente trodijelnog kriterija odgovora smatrani su ispitanicima koji su odgovorili na terapiju. Ispitanik koji je odgovorio na terapiju definiran je pomoću kompozitne primarne mjere ishoda djelotvornosti koja se sastojala od najmanje 50% smanjenja doze aktivnog vitamina D u odnosu na početnu vrijednost TE najmanje 50% smanjenja peroralno uzimanog kalcija u odnosu na početnu vrijednost TE ukupne koncentracije kalcija u serumu korigirane za albumin koja je održavana ili normalizirana u usporedbi s početnom vrijednošću ( $\geq 1,875$  mmol/l) i koja nije premašila gornju granicu laboratorijskog normalnog raspona.

Na kraju liječenja, 46/84 (54,8%) bolesnika koji su primali Natpar postiglo je primarni ishod, naspram 1/40 (2,5%) bolesnika koji su primali placebo ( $p<0,001$ ).

Što se tiče bolesnika koji su dovršili sudjelovanje u ispitivanju, u 24. tjednu je 34/79 (43%) bolesnika koji su primali Natpar bilo neovisno o liječenju aktivnim vitaminom D te je primalo ne više od 500 mg kalcijevog citrata, u usporedbi s 2/33 (6,1%) bolesnika koji su primali placebo ( $p<0,001$ ).

Šezdeset i devet posto (58/84) ispitanika koji su randomizirani za primanje lijeka Natpar pokazalo je smanjenje oralno uzimanog kalcija od  $\geq 50\%$ , u usporedbi sa 7,5% (3/40) ispitanika koji su randomizirani za primanje placeba. Srednji postotak promjene od početne vrijednosti peroralno uzimanog kalcija bio je -51,8% (SD 44,6) u ispitanika koji su primali Natpar, u usporedbi sa 6,5% (SD 38,5) u skupini koja je primala placebo ( $p<0,001$ ). Uz to, 87% (73/84) bolesnika liječenih lijekom Natpar pokazalo je  $\geq 50\%$  smanjenja peroralno uzimanog aktivnog vitamina D, naspram 45% (18/40) u skupini koja je primala placebo.

### *Ispitivanje 2 – RACE*

Ispitivanje 2 je dugoročni, otvoreni nastavak ispitivanja, s trajanjem od šest godina, kojim se ispitala primjena svakodnevnih supkutanih doza lijeka Natpar u ispitanika s hipoparatiroidizmom koji su dovršili prethodna ispitivanja s lijekom Natpar.

U ispitivanje je bilo uključeno ukupno 49 ispitanika. Ispitanici su primali doze od 25 mikrograma, 50 mikrograma, 75 mikrograma ili 100 mikrograma dnevno tijekom razdoblja od otprilike 72 mjeseca (srednja vrijednost 2038 dana [ $\sim 5,6$  godina]). Najkraće vrijeme izloženosti Natparu bilo je 41 dan, a najdulje vrijeme bilo je 2497 dana ( $\sim 6,8$  godina).

Ukupno 61,2% (30/49) ispitanika postiglo je primarnu mjeru ishoda za djelotvornost na kraju liječenja definiranu kao ukupna koncentracija kalcija u serumu korigirana za albumin, koja je bila normalizirana i održana u usporedbi s početnom vrijednošću i nije prelazila gornju granicu normalnih vrijednosti;  $\geq 50\%$  smanjenje u odnosu na početnu vrijednost ili  $\leq 500$  mg nadomjestka kalcija dnevno te  $\geq 50\%$  smanjenje u odnosu na početnu vrijednost ili  $\leq 0,25$   $\mu\text{g}$  nadomjestka kalcitriola dnevno.

Rezultati pokazuju trajnost fizioloških učinaka lijeka Natpar tijekom 72 mjeseca, uključujući održavanje srednjih vrijednosti razina kalcija u serumu korigiranih za albumin (n=49, 2,09 (SD 0,174) mmol/L na početku; n=38, 2,08 (SD 0,167) mmol/L nakon 72 mjeseca), smanjenje fosfata u serumu (n=49, 1,56 (SD 0,188) mmol/L na početku; n=36, 1,26 (SD 0,198) mmol/L nakon 72 mjeseca) i održavanje normalnog produkta kalcija i fosfata ( $<4,4$  mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>) za sve ispitanike (n=49 na početku, n=36 nakon 72 mjeseca).

Dugoročni učinci uključivali su smanjenje srednje vrijednosti izlučivanja kalcija mokraćom do normalnog raspona (n=48, 8,92 (SD 5,009) mmol/dan na početku; n=32, 5,63 (SD 3,207) mmol/dan nakon 72 mjeseca) i stabilizaciju normalnih srednjih vrijednosti razina kreatinina u serumu (n=49, 84,7 (SD 18,16)  $\mu$ mol/L na početku; n=38, 78,2 (SD 18,52)  $\mu$ mol/L nakon 72 mjeseca). Osim toga, bila je održana normalna mineralna gustoća kostiju.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Natpar u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije koja boluje od hipoparatiroidizma (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetika lijeka Natpar nakon supkutane primjene u bedro ispitanika s hipoparatiroidizmom bila je u skladu s onom opaženom u zdravih žena u postmenopauzi koje su primile paratiroidni hormon u bedro i abdomen.

#### Apsorpcija

Natpar koji se primjenjuje supkutano ima apsolutnu bioraspoloživost od 53%.

#### Distribucija

Nakon intravenske primjene, Natpar ima volumen distribucije od 5,35 l u stanju dinamičke ravnoteže.

#### Biotransformacija

*In vitro* i *in vivo* ispitivanja pokazala su da je klirens lijeka Natpar primarno hepatički proces, u kojem bubrezi imaju manju ulogu.

#### Eliminacija

U jetri, katapsini cijepaju paratiroidni hormon. U bubrezima, paratiroidni hormon i C-terminalni fragmenti izlučuju se glomerularnom filtracijom.

#### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Paratiroidni hormon (rDNK) procijenjen je u otvorenom ispitivanju FK/FD u kojem je 7 bolesnika s hipoparatiroidizmom primilo pojedinačne supkutane doze od 50 i 100 mikrograma uz 7-dnevno razdoblje ispiranja lijeka između doza.

Vršna vrijednost koncentracija (srednji  $T_{max}$ ) lijeka Natpar u plazmi nastupa unutar razdoblja od 5 do 30 minuta, a druga, obično manja vršna vrijednost nakon 1 do 2 sata. Prividni terminalni poluvijek ( $t_{1/2}$ ) bio je 3,02 i 2,83 sata za dozu od 50, odnosno 100 mikrograma. Maksimalna srednja povećanja kalcija u serumu, koja su nastupila nakon 12 sati, bila su otprilike 0,125 mmol/l i 0,175 mmol/l pri dozi od 50 mikrograma, odnosno 100 mikrograma.

#### *Učinak na metabolizam minerala*

Liječenje lijekom Natpar povećava koncentraciju kalcija u serumu u bolesnika s hipoparatiroidizmom, a to povećanje nastupa na način povezan s dozom. Nakon pojedinačne injekcije paratiroidnog hormona (rDNK), srednja ukupna vrijednost kalcija u serumu dosegla je vršnu razinu u razdoblju između 10 i 12 sati nakon injekcije. Odgovor vezan uz kalcemiju održavan je tijekom više od 24 sata nakon primjene.

### *Izlučivanje kalcija u urinu*

Liječenje lijekom Natpar dovodi do smanjenja izlučivanja kalcija u urinu za 13 i 23% (pri dozi od 50, odnosno 100 mikrograma) do najniže vrijednosti u vremenskoj točki između 3 i 6 sati, što se vraća na razine prije doziranja nakon 16 do 24 sata.

### *Fosfati*

Nakon injekcije lijeka Natpar, razine fosfata u serumu smanjuju se razmjerno razinama PTH-a(1-84) tijekom prva 4 sata i ostaju održane tijekom razdoblja od 24 sata nakon injekcije.

### *Aktivni vitamin D*

Vrijednost 1,25-(OH)<sub>2</sub>D u serumu povećava se nakon pojedinačne doze lijeka Natpar do maksimalnih razina nakon otprilike 12 sati, što se vraća na razine blizu početnih vrijednosti nakon 24 sata. Veće povećanje razina 1,25-(OH)<sub>2</sub>D u serumu uočeno je pri dozi od 50 mikrograma nego pri dozi od 100 mikrograma, vjerojatno zbog izravne inhibicije renalnog 25-hidroksivitamin D-1-hidroksilaza enzima od strane kalcija u serumu.

### Posebne populacije

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Jedno farmakokinetičko ispitivanje u kojem su sudjelovali ispitanici koji ne boluju od hipoparatiroidizma provedeno je u 6 muškaraca i 6 žena s umjereno oštećenom funkcijom jetre (Child-Pughova klasifikacija od 7-9 [razred B] i uspoređena s odgovarajućom skupinom od 12 ispitanika s normalnom funkcijom jetre. Nakon jedne supkutano primijenjene doze od 100 mikrograma, srednje vrijednosti C<sub>max</sub> i vrijednosti C<sub>max</sub> korigirane za početnu vrijednost bile su 18% do 20% veće u ispitanika s umjereno oštećenom funkcijom jetre nego kod onih s normalnom funkcijom. Nije bilo vidljivih razlika u profilima ukupne koncentracije kalcija u serumu u ovisnosti o vremenu između te 2 skupine funkcije jetre. Ne preporučuje se prilagođavanje doze lijeka Natpar u bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre. Nema podataka vezanih uz bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Farmakokinetički podaci nakon jedne supkutano primijenjene doze lijeka Natpar od 100 mikrograma su ocijenjeni u 16 ispitanika kod kojih nije postojalo oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina (CL<sub>cr</sub>) >80 ml/min) i u 16 ispitanika s oštećenom funkcijom bubrega. Srednja maksimalna koncentracija (C<sub>max</sub>) PTH-a nakon davanja 100 mikrograma paratiroidnog hormona (rDNK) u ispitanika s blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega (CL<sub>cr</sub> 30 do 80 ml/min) bila je oko 23% veća od one uočene u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega. Izloženost PTH-u mjerena uz pomoć AUC<sub>0-last</sub> i vrijednosti AUC<sub>0-last</sub> korigirane za početnu vrijednost bila je oko 3,9%, odnosno 2,5% viša nego ona uočena u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega.

Na osnovu tih rezultata, nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega (CL<sub>cr</sub> 30 do 80 ml/min). Nije provedeno nijedno ispitivanje u kojem su sudjelovali bolesnici na dijalizi. Nema podataka vezanih uz bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

#### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetički podaci za pedijatrijske bolesnike nisu dostupni.

#### *Starije osobe*

Klinička ispitivanja lijeka Natpar nisu uključila dovoljan broj ispitanika u dobi od 65 i više godina kako bi se utvrdilo je li odgovor u tih ispitanika različit od onog u mlađih ispitanika.

#### *Spol*

Nikakve klinički relevantne razlike vezane uz spol nisu uočene u ispitivanju REPLACE.

#### *Tjelesna težina*

Nije potrebno prilagođavanje doze na temelju tjelesne težine.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, mutagenosti, toksičnosti za plodnost i opću reprodukciju, i lokalne podnošljivosti.

Štakori koji su svakodnevno primali injekcije lijeka Natpar tijekom 2 godine imali su pretjerano stvaranje kostiju ovisno o dozi i povećanu incidenciju tumora kostiju, uključujući osteosarkom, najvjerojatnije zbog ne-genotoksičnog mehanizma. Zbog razlika u fiziologiji kostiju u štakora i u ljudi, klinička relevantnost ovih nalaza nije poznata. Osteosarkomi nisu uočeni u kliničkim ispitivanjima.

Natpar nije štetno utjecao na plodnost ili rani embrionalni razvoj u štakora, embrio-fetalni razvoj u štakora i kunića, ili pre/post-natalni razvoj u štakora. Minimalna količina lijeka Natpar izlučivala se u mlijeko ženki štakora za vrijeme laktacije.

U majmuna koji su svakodnevno primali supkutane doze tijekom 6 mjeseci bila je povećana pojavnost bubrežne tubularne mineralizacije pri razinama ekspozicije 2,7 puta većim od razina kliničke ekspozicije u ljudi pri najvišoj dozi.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

#### Prašak

Natrijev klorid

Manitol

Citratna kiselina hidrat

Natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

#### Otapalo

Metakrezol

Voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### 6.3 Rok valjanosti

3 godine.

#### Rekonstituirana otopina

Nakon rekonstitucije, kemijska i fizikalna stabilnost otopine tijekom primjene dokazana je do 14 dana kada se čuva u hladnjaku (2°C – 8°C) i do 3 dana kada se čuva izvan hladnjaka na temperaturi koja nije viša od 25°C, unutar razdoblja korištenja od 14 dana.

Brizgalicu koja sadrži rekonstituiranu otopinu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od svjetlosti.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Uložak unutar držača uloška čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Stakleni uložak s dvostrukom komorom unutar držača uloška izrađen je od stakla tipa I s 2 čepa od bromobutilne gume i zatvaračem (aluminij) s brtvom od bromobutilne gume.

### Natpar 25 mikrograma

Jedan uložak u ljubičastom držaču uloška sadrži u prvoj komori 350 mikrograma paratiroidnog hormona (rDNA) u obliku praška, a u drugoj komori 1000 mikrolitara otapala (što odgovara 14 doza).

### Natpar 50 mikrograma

Jedan uložak u crvenom držaču uloška sadrži u prvoj komori 700 mikrograma paratiroidnog hormona (rDNA) u obliku praška, a u drugoj komori 1000 mikrolitara otapala (što odgovara 14 doza).

### Natpar 75 mikrograma

Jedan uložak u sivom držaču uloška sadrži u prvoj komori 1050 mikrograma paratiroidnog hormona (rDNA) u obliku praška, a u drugoj komori 1000 mikrolitara otapala (što odgovara 14 doza).

### Natpar 100 mikrograma

Jedan uložak u plavom držaču uloška sadrži u prvoj komori 1400 mikrograma paratiroidnog hormona (rDNA) u obliku praška, a u drugoj komori 1000 mikrolitara otapala (što odgovara 14 doza).

Veličina pakiranja: Kutija koja sadrži 2 uloška.

Boje kutija/uložaka koriste se za označavanje različitih jačina:

25 mikrograma - ljubičasta

50 mikrograma - crvena

75 mikrograma - siva

100 mikrograma - plava

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Paratiroidni hormon (rDNA) se injicira uz pomoć uloška s brizgalicom za višekratnu primjenu. Svaku brizgalicu smije koristiti samo jedan bolesnik. Za svaku injekciju mora se koristiti nova sterilna igla. Koristite igle za brizgalicu 31G x 8 mm. Nakon rekonstitucije, tekućina mora biti bistra i praktički bez ikakvih vidljivih čestica; paratiroidni hormon (rDNA) se ne smije primijeniti ako je rekonstituirana otopina mutna, obojena ili sadrži vidljive čestice.

NE TRESITE tijekom ili nakon rekonstitucije; tresenje može uzrokovati denaturaciju djelatne tvari.

Pročitajte upute za uporabu navedene u uputi o lijeku prije korištenja brizgalice za višekratnu primjenu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/15/1078/001

EU/1/15/1078/002

EU/1/15/1078/003

EU/1/15/1078/004

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 24. travnja 2017.

Datum posljednje obnove odobrenja: 22. ožujka 2022.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA ISPUNJAVANJE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**



**A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Dr.-Boehringer-Gasse 5-11  
A-1121 Beč  
Austrija

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

• **Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik,

odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog okvira, provesti niže navedene mjere:

| Opis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Do datuma                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): Za svrhe prikupljanja dugoročnih podataka o kliničkoj djelotvornosti i sigurnosti, nositelj odobrenja mora predati rezultate ispitivanja temeljene na podacima dobivenim iz registra bolesnika s hipoparatiroidizmom koji su liječeni lijekom NATPAR. Nositelj odobrenja mora prikupljati podatke na klinički čvrstim mjerama ishoda (kost, kalcifikacije mekih tkiva i bubrežna funkcija), zajedno s podacima o hiperkalciuriji i kvaliteti života. | Nositelj odobrenja će planirati unos redovitih izvješća o napredovanju registra u PSUR. |
| Završno izvješće o kliničkom ispitivanju treba dostaviti do:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 31. prosinca 2035.                                                                      |

**E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a stavku 4. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

| Opis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Do datuma        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Radi dodatnog potvrđivanja djelotvornosti i sigurnosti lijeka NATPAR u liječenju bolesnika s kroničnim hipoparatiroidizmom koji ne mogu biti adekvatno liječeni samo standardnom terapijom, nositelj odobrenja mora provesti randomizirano, kontrolirano ispitivanje u kojem se NATPAR uspoređuje sa standardnim liječenjem i s alternativnom dozom u skladu s dogovorenim planom ispitivanja. |                  |
| Izvješće o kliničkom ispitivanju treba dostaviti do:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 30. lipnja 2025. |

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

## **PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

### **KUTIJA**

#### **1. NAZIV LIJEKA**

Natpar 25 mikrograma/doza, prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
Natpar 50 mikrograma/doza, prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
Natpar 75 mikrograma/doza, prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
Natpar 100 mikrograma/doza, prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
paratiroidni hormon (rDNK)

#### **2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna doza sadrži 25 mikrograma paratiroidnog hormona (rDNA) u otopini od 71,4 mikrolitre nakon rekonstitucije.

Jedan uložak sadrži 350 mikrograma paratiroidnog hormona (rDNA).

Jedna doza sadrži 50 mikrograma paratiroidnog hormona (rDNA) u otopini od 71,4 mikrolitre nakon rekonstitucije.

Jedan uložak sadrži 700 mikrograma paratiroidnog hormona (rDNA).

Jedna doza sadrži 75 mikrograma paratiroidnog hormona (rDNA) u otopini od 71,4 mikrolitre nakon rekonstitucije.

Jedan uložak sadrži 1050 mikrograma paratiroidnog hormona (rDNA).

Jedna doza sadrži 100 mikrograma paratiroidnog hormona (rDNA) u otopini od 71,4 mikrolitre nakon rekonstitucije.

Jedan uložak sadrži 1400 mikrograma paratiroidnog hormona (rDNA).

#### **3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Natrijev klorid, manitol, citratna kiselina hidrat, metakrezol, natrijev hidroksid (za podešavanje pH), voda za injekcije.

#### **4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2 uloška u držačima uloška

#### **5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

**Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.**

Za supkutanu primjenu

Uporaba uz uređaj za miješanje, Natpar brizgalicu i igle za brizgalicu

|                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO</b> |
|--------------------------------------------------------------|

|                          |
|--------------------------|
| <b>8. ROK VALJANOSTI</b> |
|--------------------------|

EXP

Zbrinite izmiješani uložak nakon 14 dana.

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>9. POSEBNE MJERE ČUVANJA</b> |
|---------------------------------|

**Čuvati u hladnjaku.**

Ne zamrzavati.

Uložak u svom držaču uloška čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

|                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|--------------------------------------------------------------|

EU/1/15/1078/001

EU/1/15/1078/002

EU/1/15/1078/003

EU/1/15/1078/004

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BROJ SERIJE</b> |
|------------------------|

Serija

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA</b> |
|-----------------------------------|

|                             |
|-----------------------------|
| <b>15. UPUTE ZA UPORABU</b> |
|-----------------------------|

|                                           |
|-------------------------------------------|
| <b>16.    PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU</b> |
|-------------------------------------------|

Natpar 25  
Natpar 50  
Natpar 75  
Natpar 100

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>17.    JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD</b> |
|-----------------------------------------------------|

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

|                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>18.    JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM</b> |
|-------------------------------------------------------------------------|

PC:  
SN:  
NN:

|                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE</b><br><b>NALJEPNICA NA DRŽAČU ULOŠKA</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA</b> |
|---------------------------------------------------|

Natpar 25 µg/doza, prašak za otopinu za injekciju  
Natpar 50 µg/doza, prašak za otopinu za injekciju  
Natpar 75 µg/doza, prašak za otopinu za injekciju  
Natpar 100 µg/doza, prašak za otopinu za injekciju  
paratiroidni hormon (rDNK)  
s.c.

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA</b> |
|---------------------------------|

|                          |
|--------------------------|
| <b>3. ROK VALJANOSTI</b> |
|--------------------------|

EXP

|                       |
|-----------------------|
| <b>4. BROJ SERIJE</b> |
|-----------------------|

Lot

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| <b>5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA</b> |
|------------------------------------------------------------------|

|                 |
|-----------------|
| <b>6. DRUGO</b> |
|-----------------|



|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>TEKST PODSJETNIKA NA OZNACI (nalazi se u pakiranju)</b> |
|------------------------------------------------------------|

Pričvrstite iglu prije miješanja  
Pročitajte Upute za uporabu

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

**Natpar 25 mikrograma/doza, prašak i otapalo za otopinu za injekciju**  
**Natpar 50 mikrograma/doza, prašak i otapalo za otopinu za injekciju**  
**Natpar 75 mikrograma/doza, prašak i otapalo za otopinu za injekciju**  
**Natpar 100 mikrograma/doza, prašak i otapalo za otopinu za injekciju**  
paratiroidni hormon

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Natpar i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Natpar
3. Kako primjenjivati Natpar
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Natpar
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za uporabu

## 1. Što je Natpar i za što se koristi

### Što je Natpar?

Natpar je nadomjestak hormona u odraslih sa smanjenom aktivnosti paratiroidnih žlijezda, stanjem poznatim kao 'hipoparatiroidizam'.

Hipoparatiroidizam je bolest prouzročena niskim razinama paratiroidnog hormona, koji proizvode paratiroidne žlijezde u vratu. Taj hormon kontrolira količinu kalcija i fosfata u krvi i urinu.

Ako su Vaše razine paratiroidnog hormona preniske, možda imate nizak kalcij u krvi. Niski kalcij može izazvati simptome u raznim dijelovima tijela, uključujući kosti, srce, kožu, mišiće, bubrege, mozak i živce. Za popis simptoma niskog kalcija vidjeti dio 4.

Natpar je sintetički oblik paratiroidnog hormona koji Vam pomaže održavati razine kalcija i fosfata u krvi i urinu na normalnoj razini.

## 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Natpar

### Nemojte primjenjivati Natpar

- ako ste alergični na paratiroidni hormon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako primате ili ste primali terapiju zračenja kostiju
- ako imate rak kostiju ili druge vrste raka koje su se proširile u kosti

- ako ste pod povećanim rizikom od razvoja raka kosti koji se naziva osteosarkom (na primjer, ako imate Pagetovu bolest ili druge bolesti kostiju)
- ako analiza krvi pokazuje da imate neobjašnjiva povećanja alkalne fosfataze u kostima
- ako imate pseudohipoparatiroidizam, rijetko stanje u kojem tijelo ne reagira na odgovarajući način na paratiroidni hormon koji tijelo proizvodi

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite lijek Natpar.

Ako se liječite lijekom Natpar, možete imati nuspojave vezane uz niske ili visoke razine kalcija u krvi (vidjeti dio 4 za te nuspojave).

Postoji veća vjerojatnost da će te nuspojave nastupiti:

- kada prvi put počnete primati Natpar,
- ako promijenite svoju dozu lijeka Natpar,
- ako propustite jednu od svojih dnevnih injekcija,
- ako prestanete primati Natpar nakratko ili trajno.

Možda ćete dobiti lijekove za liječenje ili sprečavanje tih nuspojava, ili će Vas možda zatražiti da prestanete uzimati neke od lijekova koje uzimate. Ti lijekovi uključuju kalcij ili vitamin D.

Ako su simptomi teški, liječnik Vam može propisati dodatno liječenje.

Vaš liječnik će Vam provjeriti razine kalcija. Možda ćete trebati promijeniti svoju dozu lijeka Natpar ili nakratko prestati primati injekcije lijeka Natpar.

### Testovi i provjere

Vaš liječnik će provjeriti kako odgovarate na liječenje:

- tijekom prvih 7 dana od početka liječenja i
- ako se Vaša doza promijeni.

To će biti urađeno primjenom testova za mjerenje razine kalcija u krvi ili urinu. Vaš liječnik može reći da promijenite količinu kalcija ili vitamina D koji uzimate (u bilo kojem obliku, uključujući hranu bogatu kalcijem).

Ako bolujete od bubrežnih kamenaca, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Natpar.

### **Djeca i adolescenti**

Natpar ne smiju uzimati djeca i adolescenti mlađi od 18 godina.

### **Drugi lijekovi i Natpar**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući:

- digoksin, također poznat kao digitalis, lijek za srce
- lijekove koji se koriste za liječenje osteoporoze, koji se nazivaju bisfosfonati, kao što je alendronatna kiselina
- lijekove koji mogu utjecati na razine kalcija u krvi, kao što su litij ili neki lijekovi korišteni za povećanje količine urina (diuretici).

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Postoje ograničene informacije o

sigurnosti lijeka Natpar u trudnica. Uočeno je da se Natpar izlučuje u mlijeko u štakora, ali nije poznato prelazi li Natpar u majčino mlijeko u ljudi.

Vaš liječnik će odlučiti treba li započeti liječenje lijekom Natpar. Vaš liječnik će također odlučiti o tome trebate li nastaviti uzimati ovaj lijek ako ostanete trudni ili počnete dojiti dok ga uzimate.

Nije poznato utječe li Natpar na plodnost.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Natpar nema nikakvih učinaka na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Međutim, hipoparatiroidizam sam po sebi može utjecati na Vašu sposobnost koncentracije. Ako je Vaša sposobnost koncentracije poremećena, ne smijete upravljati vozilima ili strojevima dok se Vaša sposobnost koncentracije ne poboljša.

### **Natpar sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako primjenjivati Natpar**

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Vaš liječnik ili medicinska sestra će Vas obučiti kako koristiti Natpar brizgalicu.

Natpar se daje kao potkožna (supkutana) injekcija svakog dana, brizgalicom koja će Vam olakšati injiciranje lijeka.

U ovoj se uputi „Natpar višekratna brizgalica“ naziva „Natpar brizgalica“ ili „brizgalica“.

### **Doza**

Preporučena početna doza lijeka Natpar je 50 mikrograma dnevno.

- Međutim, Vaš liječnik može započeti liječenje s 25 mikrograma dnevno, na osnovu rezultata analize krvi.
- Nakon 2 do 4 tjedna, Vaš liječnik može prilagoditi dozu.

Doza lijeka Natpar razlikuje se od osobe do osobe. Ljudima može biti potrebno između 25 i 100 mikrograma lijeka Natpar dnevno.

Vaš liječnik Vam može reći da uzimate druge lijekove kao što su nadomjesci kalcija ili vitamin D dok uzimate Natpar. Vaš liječnik će Vam reći koliko od navedenog trebate uzimati svakog dana.

### **Kako koristiti brizgalicu**

Pročitajte **“dio 7. Upute za uporabu”** u ovoj uputi prije korištenja brizgalice.

Nemojte koristiti brizgalicu ako je otopina mutna, obojena ili ako sadrži vidljive čestice.

Prije prve uporabe brizgalice lijek se mora izmiješati.

Nakon što izmiješate lijek, Natpar brizgalica je spremna za uporabu i lijek se može injicirati pod kožu u bedro. Injicirajte u drugo bedro sljedećeg dana i nastavite naizmjenično injicirati u jedno pa u drugo bedro.

Strogo se preporučuje da se svaki put kada dobijete dozu lijeka Natpar zabilježi naziv lijeka i broj serije lijeka kako bi se vodila evidencija o primijenjenim brojevima serije.

### **Koliko dugo treba primjenjivati Natpar**

Nastavite koristiti Natpar onoliko dugo koliko Vam ga liječnik propisuje.

### **Ako primijenite više lijeka Natpar nego što ste trebali**

Ako zabunom injicirate više od jedne doze lijeka Natpar u jednom danu, odmah kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

### **Ako ste zaboravili primijeniti Natpar**

Ako ste zaboravili primijeniti Natpar (ili ako ga ne možete injicirati u uobičajeno vrijeme), primijenite si injekciju čim stignete, ali nemojte injicirati više od jedne doze u istom danu.

Uzmite svoju sljedeću dozu lijeka Natpar u uobičajeno vrijeme sljedećeg dana. Možda ćete trebati uzeti više nadomjestka kalcija ako imate znakove niske razine kalcija u krvi; vidjeti dio 4 za simptome.

Nemojte injicirati dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

### **Ako prestanete primjenjivati Natpar**

Razgovarajte sa svojim liječnikom ako želite prekinuti liječenje lijekom Natpar.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4.     Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

### **Ozbiljne nuspojave**

Tijekom primjene lijeka Natpar mogu se pojaviti sljedeće potencijalno ozbiljne nuspojave:

- Vrlo često: visoke razine kalcija u krvi, koje se mogu pojavljivati češće kada započnete liječenje lijekom Natpar.
- Vrlo često: niske razine kalcija u krvi; to se može pojavljivati češće ako iznenada prestanete primati Natpar.

Simptomi povezani uz visoke ili niske razine kalcija navedeni su u sljedećem popisu. Ako imate bilo koju od sljedećih nuspojava, odmah kontaktirajte svog liječnika.

### **Druge nuspojave uključuju:**

**Vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- glavobolje<sup>\*,†</sup>
- trnci i utrnulost kože<sup>†</sup>
- proljev<sup>\*,†</sup>
- mučnina i povraćanje<sup>\*</sup>
- bol u zglobovima<sup>\*</sup>
- grčevi mišića<sup>†</sup>

**Česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- osjećaj nervoze ili tjeskobe<sup>†</sup>

- problemi sa spavanjem (pospanost tijekom dana ili poteškoće sa spavanjem noću)\*
- brzi ili neravnomjerni otkucaji srca\*,†
- visok krvni tlak\*
- kašalj†
- bol u želucu\*
- trzanje ili grčenje mišića†
- bol u mišićima†
- bol u vratu†
- bol u rukama i nogama
- povećana razina kalcija u urinu\*
- potreba za čestim mokrenjem†
- umor i nedostatak energije\*
- bol u prsnom košu
- crvenilo i bol na mjestu injekcije
- žeđ\*
- protutijela (koja proizvodi Vaš imunološki sustav) na Natpar
- u analizama krvi Vaš liječnik može vidjeti smanjenu razinu vitamina D i magnezija†

**Nepoznate** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- alergijske reakcije (preosjetljivost) kao što su: oticanje lica, usana, usta ili jezika; nedostatak zraka; svrbež; osip; koprivnjača
- napadaji uzrokovani niskom razinom kalcija u krvi†

\*Te nuspojave mogu biti povezane s visokom razinom kalcija u krvi.

†Te nuspojave mogu biti povezane s niskom razinom kalcija u krvi.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Natpar**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na ulošku i kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

### **Prije miješanja**

- Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).
- Ne zamrzavati.
- Uložak u svom držaču uloška čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

### **Nakon miješanja**

- Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).
- Ne zamrzavati.
- Brizgalicu koja sadrži izmiješan uložak čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od svjetlosti.
- Ne primjenjivati ovaj lijek dulje od 14 dana nakon njegovog miješanja.
- Ne primjenjivati ovaj lijek ako nije bio pravilno čuvan.

- Prije pričvršćivanja nove igle na Natpar brizgalicu, provjeriti je li otopina bistra i bezbojna. Uobičajeno je da se vide mali mjehurići. Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako je postao mutan, obojen ili sadrži vidljive čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Natpar sadrži**

Djelatna tvar je paratiroidni hormon (rDNA).

Dostupan je u 4 različite jačine uložaka (jedan uložak sadrži 14 doza):

#### Natpar 25 mikrograma

Jedna doza sadrži 25 mikrograma paratiroidnog hormona u 71,4 mikrolitre otopine nakon rekonstitucije.

#### Natpar 50 mikrograma

Jedna doza sadrži 50 mikrograma paratiroidnog hormona u 71,4 mikrolitre otopine nakon rekonstitucije.

#### Natpar 75 mikrograma

Jedna doza sadrži 75 mikrograma paratiroidnog hormona u 71,4 mikrolitre otopine nakon rekonstitucije.

#### Natpar 100 mikrograma

Jedna doza sadrži 100 mikrograma paratiroidnog hormona u 71,4 mikrolitre otopine nakon rekonstitucije.

Drugi sastojci u ulošku (za sve jačine) su:

#### U prašku:

- natrijev klorid
- manitol
- citratna kiselina hidrat
- natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

#### U otapalu:

- metakrezol
- voda za injekcije

### **Kako Natpar izgleda i sadržaj pakiranja**

Jedan uložak Natpar sadrži lijek u obliku praška zajedno s otapalom za pripremu otopine za injekciju. Uložak je izrađen od stakla, s gumenom brtvom na vrhu. Uložak se nalazi u plastičnom držaču uloška.

Natpar je dostupan u pakiranju sa 2 uloška u držačima uloška.

Boja kutije/uloška pokazuje jačinu Vašeg lijeka Natpar:

#### Natpar 25 mikrograma/doza

Ljubičasti uložak.

#### Natpar 50 mikrograma/doza

Crveni uložak.



Natpar 75 mikrograma/doza  
Sivi uložak.

Natpar 100 mikrograma/doza  
Plavi uložak.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **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**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

Takeda Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Österreich**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
Tel.: +48223062447  
medinfoEMA@takeda.com

**Portugal**

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

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91  
medinfoEMA@takeda.com

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana**

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Upute za uporabu

Ovaj vodič je osmišljen kao pomoć u pripremi, injiciranju i čuvanju Vaše Natpar brizgalice.

### Ove upute podijeljene su na 5 dijela

|                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Upoznavanje s dijelovima Vaše Natpar brizgalice i Vašeg lijeka Natpar</b> |
| <b>Priprema i miješanje Vašeg lijeka Natpar</b>                              |
| <b>Priprema Vaše Natpar brizgalice</b>                                       |
| <b>Primjena Vaše dnevne doze</b>                                             |
| <b>Kako čuvati Vaš lijek</b>                                                 |

**Ako u bilo kojem trenutku trebate pomoć, kontaktirajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.**

Također možete kontaktirati Takeda na [medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com).

### Što morate znati prije nego počnete

- NEMOJTE koristiti Vašu Natpar brizgalicu dok Vam liječnik ili medicinska sestra ne pokažu kako se ona koristi.
- Koristite ove upute za uporabu svaki put kada miješate lijek, pripremate brizgalicu ili primjenjujete injekciju kako ne biste zaboravili niti jedan korak.
- Svakog dana treba pričvrstiti novu iglu na brizgalicu.
- Svakih 14 dana treba pripremiti novi uložak.
- Ovaj lijek se NE smije upotrijebiti ako je postao mutan, obojen ili sadrži vidljive čestice.
- Uvijek čuvajte uložak u hladnjaku (na temperaturi od 2°C do 8°C).
- NE zamrzavati uložak.
- NE koristiti uložak koji je bio zamrznut.
- Zbrinite sve izmiješane uloške starije od 14 dana.
- Uzimajte samo jednu dozu dnevno.
- Za čišćenje Vaše Natpar brizgalice, prebrišite vanjski dio brizgalice vlažnom tkaninom. NE stavljajte brizgalicu u vodu i ne perite je niti čistite nikakvom tekućinom.
- Bacite iskorišten Natpar uložak i iskorištene igle u skladu s uputama svog liječnika, ljekarnika ili medicinske sestre.
- Vaša Natpar brizgalica smije se koristiti najviše 2 godine.

## Upoznavanje s dijelovima Vaše Natpar brizgalice i Vašeg lijeka Natpar

### Upoznajte komponente Natpar brizgalice

#### Dijelovi Vaše Natpar brizgalice

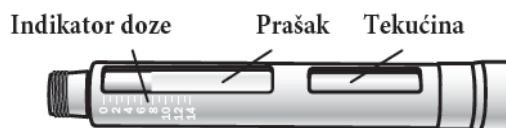
**Napomena:** Zaštita klipa (prazan uložak) štiti klip tijekom isporuke iz tvornice. Bacite zaštitu klipa kada ste spremni koristiti Vašu brizgalicu.



#### Vaš Natpar uložak

Vaš Natpar uložak sadrži lijek u prašku i otapalo s kojim se prašak miješa. Morate izmiješati prašak i otapalo u ulošku prije korištenja Vaše Natpar brizgalice.

- Jedan uložak sadrži 14 doza.
- Indikator doze pokazuje Vam broj preostalih doza u ulošku.



Drugi potreban materijal:

**Napomena:** Alkoholni tupferi, igle za injekciju i neprobojni spremnik za oštre predmete ne nalaze se u pakiranju.

Dnevnik zamjene uloška nalazi se u ovim uputama za uporabu.



Dnevnik zamjene  
uloška

Alkoholnim tupferom očistite  
područje za injiciranje



### Jednokratna igla (prikaz rastavljenog sklopa)



Zatvarač igle

Papirnatí jezičac

Štitnik igle

Igla



„neprobojni spremnik  
za oštre predmete“

### Uređaj za miješanje



Kotačić

Klip (ispružen)

## Priprema i miješanje Vašeg lijeka Natpar

Trebate izmiješati Natpar prije korištenja. Kad je lijek jednom izmiješan, može se koristiti za najviše 14 injekcija (14 doza).

Ako je ovo prvi put da sami koristite Natpar, Vaš liječnik ili medicinska sestra provest će Vas kroz upute kako izmiješati Vaš uložak Natpar.

1. Kada pripremate dozu za injiciranje, izvadite Natpar uložak iz hladnjaka.

**Napomena:** uložak trebate čuvati cijelo vrijeme u hladnjaku, osim dok pripremate i injicirate lijek.

- Operite i osušite ruke.
- Pribavite materijal, uključujući:
  - Uređaj za miješanje
  - Novi Natpar uložak iz hladnjaka
  - Novu jednokratnu iglu za brizgalicu
  - Neprobojni spremnik za oštre predmete
  - Olovku ili kemijsku za zapisivanje datuma miješanja uloška
  - Dnevnik zamjene uloška (nalazi se u ovim uputama za uporabu)
  - Vašu Natpar brizgalicu za injiciranje lijeka
  - Ove upute za uporabu



2. Popunite datume u dnevniku zamjene uloška.

### Dnevnik zamjene uloška

#### Upute:

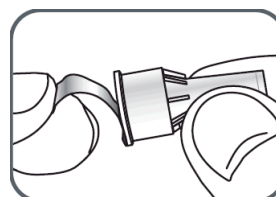
- Unesite današnji datum u polje pored „Datum miješanja.“
- Unesite datum 14 dana od danas u polje pored „Zbrinuti“ (isti dan u tjednu, nakon 2 tjedna).
- Zbrinite uložak na datum upisan u polje „Zbrinuti“ čak i ako u ulošku ima još lijeka. **Ne** koristiti uložak na datum upisan u polje „Zbrinuti“.
- Za miješanje novog uloška **mora se** pričvrstiti igla na novi uložak.

| 1. uložak        |                                                 |
|------------------|-------------------------------------------------|
| Datum miješanja: | ___/___/___                                     |
| Zbrinuti:        | ___/___/___ (isti dan u tjednu, nakon 2 tjedna) |

| 2. uložak        |                                                 |
|------------------|-------------------------------------------------|
| Datum miješanja: | ___/___/___                                     |
| Zbrinuti:        | ___/___/___ (isti dan u tjednu, nakon 2 tjedna) |

3. Skinite papirnati jezičac sa zatvarača igle.

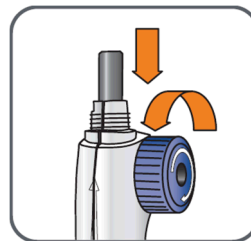


4. **Zavrните iglu za brizgalicu na uložak u smjeru kretanja kazaljki sata.**

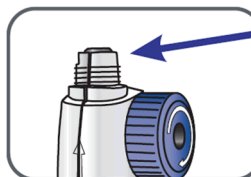
- Provjerite je li igla za brizgalicu dobro i ravno sjela na uložak (širi rub zatvarača igle mora dodirivati rub uloška).
- **Ne** skidajte zatvarač igle ili štitnik dok niste spremni za primjenu lijeka.



5. Okrećite kotačić uređaja za miješanje u smjeru suprotnom od kazaljki na satu za spuštanje klipa ako nije već spušten.

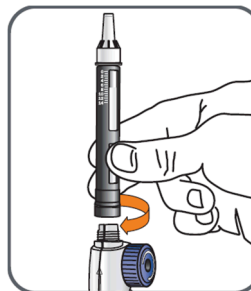


- Uvjerite se da klip u uređaju za miješanje izgleda ovako (potpuno uvučen).



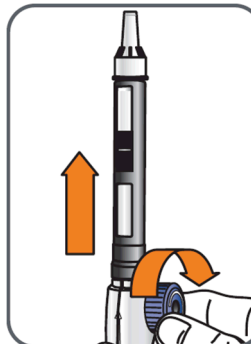
6. Zavrните uložak Natpar na uređaj za miješanje u smjeru kazaljki na satu.

- Igla za brizgalicu mora biti čvrsto postavljena.

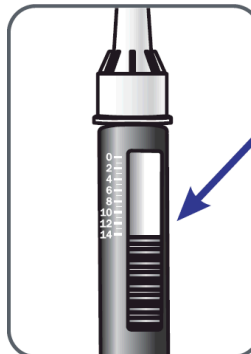


7. **Pazeći da je zatvarač igle okrenut prema gore**, polako okrećite kotačić u smjeru kazaljki na satu dok se čepovi unutar uloška više ne pomiču i **dok se kotačić više ne okreće slobodno**.

- Držite iglu okrenutu prema gore.
- NE držite uređaj za miješanje pod kutom.

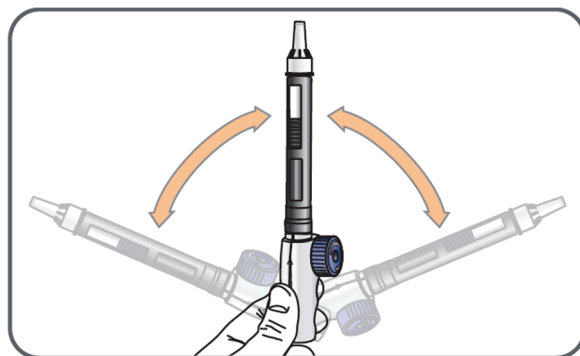


8. Uvjerite se da čepovi izgledaju ovako i ostaju zajedno.



9. Držite uređaj za miješanje s postavljenim uloškom, s iglom usmjerenom prema gore, i **nježno** pomičite uložak s jedne strane na drugu (sa 9 sati na 3 sata) oko 10 puta kako bi se **otopio prašak** koji se nalazi u ulošku.

- **NE tresti uložak.**
- Pazite da je igla okrenuta prema gore.
- Odložite uređaj za miješanje s postavljenim uloškom i pričekajte 5 minuta da se prašak potpuno otopi.

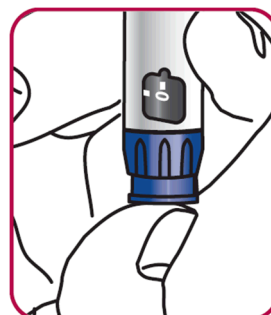
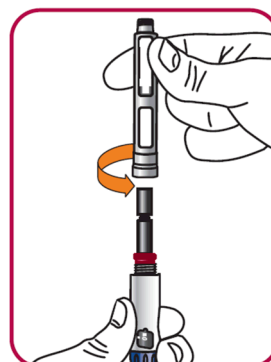
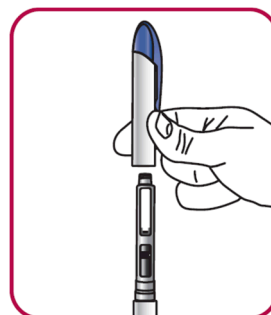


Provjerite otopinu prije **primjene svake dnevne doze**. Ako je otopina mutna, sadrži vidljive čestice ili nije bezbojna nakon 5 minuta, **nemojte upotrijebiti ovaj lijek. Kontaktirajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.** Normalno je da se vide mali mjehurići.

### Priprema Vaše Natpar brizgalice

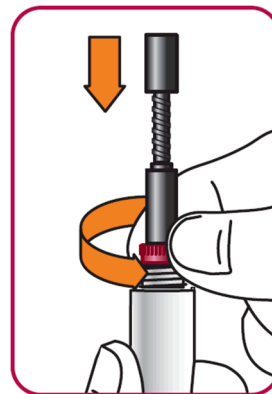
Pripremate ćete svoju Natpar brizgalicu **jedanput** svakih 14 dana.

1. Uzmite brizgalicu i skinite zatvarač. Sačuvajte zatvarač za naknadnu uporabu.
2. Odvrnite zaštitu klipa (**prazan uložak**) ili prazan uložak lijeka u smjeru suprotnom od kazaljki na satu i bacite u neprobojni spremnik za oštre predmete.
3. Pritisnite gumb za injiciranje. Trebali biste vidjeti “0” u ravnini s urezom u prozoru za doziranje. Ako “0” nije u ravnini, pritisćite gumb za injiciranje dok se ne poravna.

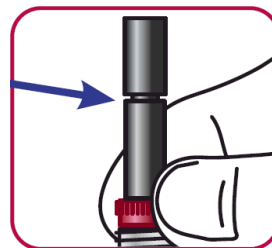




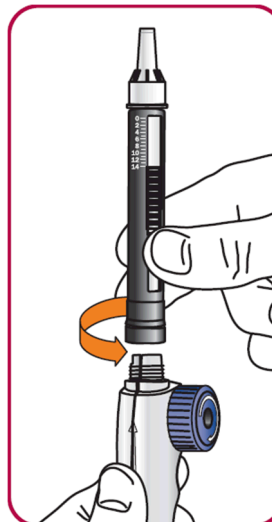
4. Spustite klip. Ako je klip ispružen, okrenite tamni crveni prsten u smjeru suprotnom od kazaljki na satu kako biste ga spustili. Nemojte previše zatezati prsten.



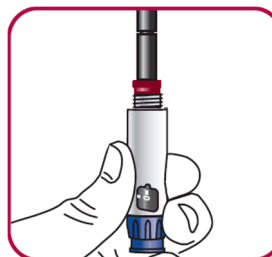
5. Provjerite klip. Imat će mali razmak ako se postupi na ispravan način.



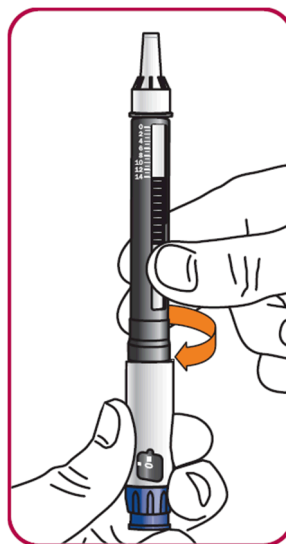
6. Odvrnite uložak s uređaja za miješanje u smjeru suprotnom od kazaljki na satu i odložite uređaj za miješanje.



7. Pričvrstite uložak na brizgalicu. Uzmite dno brizgalice i držite ga s klipom usmjerenim prema gore.

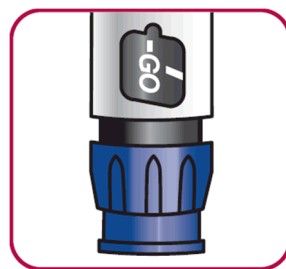


8. Sa zatvaračem igle okrenutim prema gore, zavrćite uložak na brizgalicu u smjeru kazaljki na satu dok ne bude razmaka između uloška i brizgalice.

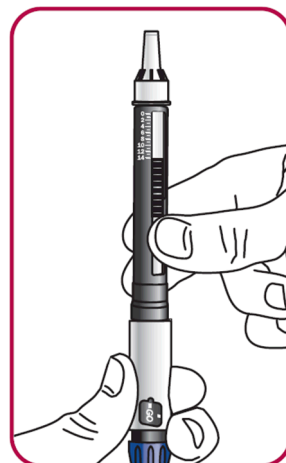


9. **Priprema Vaše Natpar brizgalice.**

Okrećite gumb za doziranje u smjeru kazaljki na satu dok „GO“ ne bude u ravni s urezom u prozoru za doziranje.

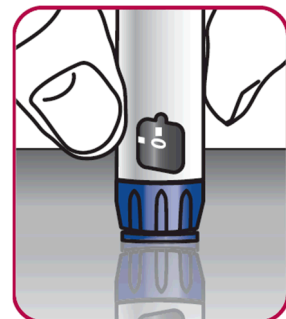


10. Držite brizgalicu sa zatvaračem igle okrenutim prema gore.



11. Pritišćite gumb za injiciranje o ravnu podlogu, kao što je vrh stola, dok se „0“ ne poravna s urezom u prozoru za doziranje.

- Normalno je da se pojave 1 ili 2 kapi tekućine u igli tijekom ovog koraka.
- **Ne** skidajte uložak lijeka s brizgalice dok nije dostignut datum upisan u polje „Zbrinuti“ ili dok uložak nije prazan.
- Pripremite brizgalicu samo 1 put za svaki novi uložak.



## Primjena Vaše dnevne doze

**NAPOMENA:** Ako ste upravo završili miješanje lijeka i pripremu brizgalice, a igla je postavljena na brizgalicu, prijedite na "Prije injiciranja Vaše dnevne doze" (6. korak u ovom dijelu) za upute o načinu injiciranja Natpar brizgalicom.

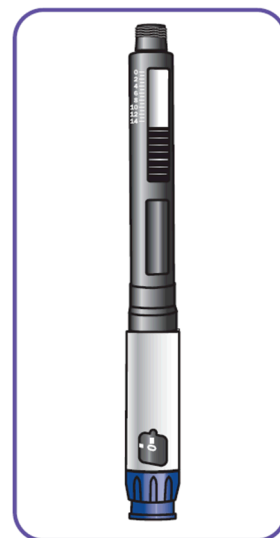
Ako u bilo kojem trenutku trebate pomoć, kontaktirajte svog liječnika ili medicinsku sestru.

1. Operite i osušite ruke.
2. Pribavite materijal, uključujući:
  - Vašu Natpar brizgalicu iz hladnjaka
  - Novu jednokratnu iglu za brizgalicu
  - Neprobojni spremnik za oštre predmete
  - Alkoholni tupfer

**Napomena:** izmiješan uložak unutar brizgalice trebate čuvati cijelo vrijeme u hladnjaku, osim dok pripremate i injicirate lijek.

3. **Provjerite uložak.**

Skinite zatvarač brizgalice s Vaše Natpar brizgalice.  
Izmiješani uložak trebao bi biti unutra.



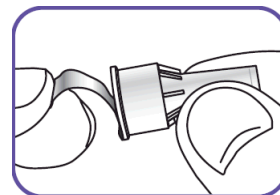
4. Prije pričvršćivanja nove igle na Vašu brizgalicu, provjerite sljedeće:
  - Je li otopina bistra, **bezbojna** i bez vidljivih čestica. Normalno je da se vide mali mjehurići.  
Ako tekućina nije bistra, bezbojna ili bez vidljivih čestica, **ne primjenjivati ovaj lijek.**  
**Kontaktirajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.**

Morat ćete pripremiti novi Natpar uložak ako:

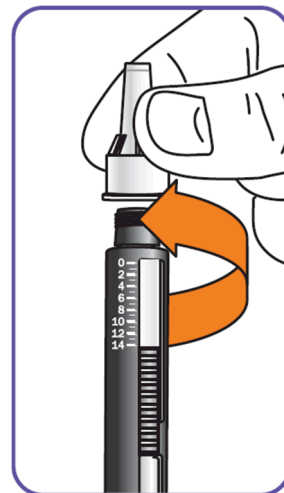
- Nema preostalih doza u brizgalici (brojač doza pokazuje „0“) *ili*
- Došli ste do datuma navedenog u polju „Zbrinuti“ (pogledajte dnevnik zamjene uloška).

5. Pričvršćivanje nove igle.

- Skinite papirnat ježicač sa zatvarača igle.
- Čvrsto držite Natpar brizgalicu uspravno.
- Zatvarač igle držite ravno te ga čvrsto zavrtnite na uložak u smjeru kretanja kazaljke sata (širi rub zatvarača igle mora dodirivati rub uloška).



- Ostavite zatvarač igle na mjestu.



6. **Prije injiciranja Vaše dnevne doze.**

- NE koristiti uložak koji je bio zamrznut.
- Zbrinite sve izmiješane uloške ako ste došli do datuma navedenog u polju „Zbrinuti“ (pogledajte dnevnik zamjene uloška).

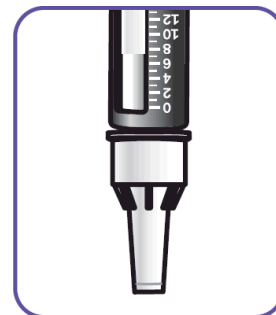
7. Obrišite područje injiciranja na Vašem bedru alkoholnim tupferom. Injicirajte svakog dana u drugo bedro.



**Pazite da je zatvarač igle okrenut prema dolje cijelo vrijeme tijekom 8. koraka do 17. koraka.**

8. Držite Natpar brizgalicu s iglom okrenutom ravno prema dolje.

- **Držite iglu okrenutu prema dolje do dovršetka injiciranja.**



9. Držite brizgalicu tako da možete vidjeti prozor za doziranje.



10. Okrećite gumb za doziranje dok „GO“ nije u ravni s urezom u prozoru. **Ne** okrećite gumb za doziranje preko „GO.“
- **Ako se gumb za doziranje teško okreće**, možda nije ostalo dovoljno tekućine.  
Provjerite **indikator doze** na ulošku kako biste vidjeli je li preostala koja doza ili provjerite datum naveden u polju „Zbrinuti“ u **dnevniku zamjene uloška** kako biste vidjeli je li proteklo više od 14 dana.



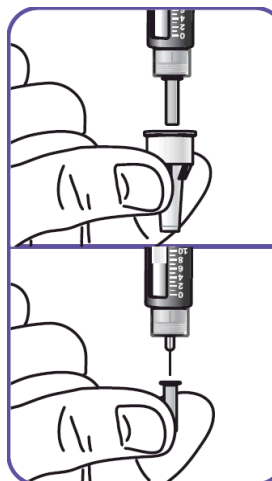
11. Nježno kvrcnite uložak 3 **do** 5 puta. To pomiče eventualne mjehuriće zraka dalje od igle.



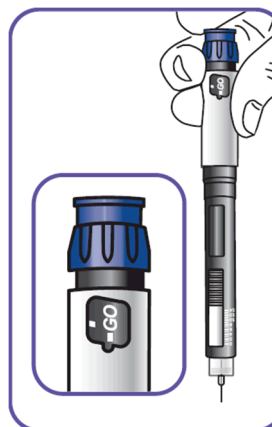
12. **Pripremite iglu brizgalice za primjenu injekcije.**

Bez odvrtnja,

- povucite zatvarač igle jednim potezom i stavite ga sa strane,
- Zatim povucite i skinite štitnik igle i zbrinite ga.



13. Držite brizgalicu tako da možete vidjeti „GO“ u prozoru za doziranje s iglom brizgalice okrenutom prema dolje.



14. Pažljivo pročitajte korake 15, 16 i 17 **prije** injiciranja lijeka.

15. Potpuno ubodite iglu u bedro (možete uštipnuti nabor kože ako Vam tako kaže liječnik ili medicinska sestra). Uvjerite se da možete vidjeti „GO“ u prozoru.

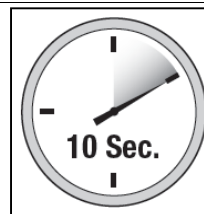


16. Pritišćite gumb za injiciranje dok se „0“ ne poravna s urezom u prozoru za doziranje. Trebali biste vidjeti i osjetiti okretanje gumba za doziranje natrag na „0“. **Polako brojite do 10.**



**Važna napomena o injiciranju:**

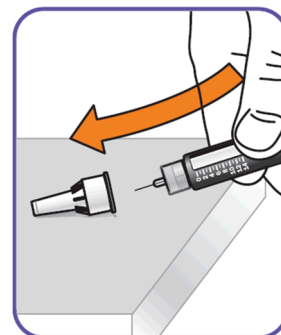
Kako biste izbjegli davanje manje doze od predviđene, trebat ćete držati iglu u koži 10 sekundi NAKON pritiskanja gumba za injiciranje.



17. Ravno izvucite iglu iz bedra.
- Normalno je da se vide 1 ili 2 kapi tekućine u igli tijekom ovog koraka.
  - Ako mislite da niste primili cijelu dozu, nemojte uzeti drugu dozu. Nazovite svog liječnika. Možda ćete trebati uzeti kalcij i vitamin D.

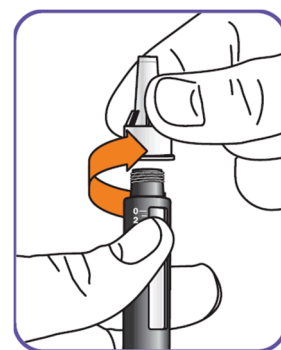
18. Pažljivo vratite veliki zatvarač igle na izloženu iglu koristeći tehniku umetanja bez dodirivanja.

- Uvjerite se da je igla potpuno pritisnuta unutar zatvarača.



19. Odvrnite zatvarač igle (s iglom brizgalice unutra) u smjeru suprotnom od kazaljki na satu dok držite uložak.

- Ne dijelite brizgalicu ili igle za brizgalicu s drugim osobama. Mogli biste ih zaraziti, ili bi Vas oni mogli zaraziti.



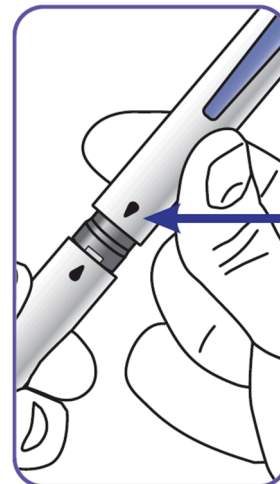
20. Zbrinite upotrijebljenu iglu u neprobojan spremnik za oštre predmete.

**Upitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru kako pravilno zbrinuti pun neprobojan spremnik za oštre predmete.**



21. Vratite zatvarač na brizgalicu.

- Uložak mora biti pričvršćen na brizgalicu prije stavljanja zatvarača na brizgalicu.
- Poravnajte klipsu zatvarača s oznakom na brizgalici.
- Pritisnite zajedno zatvarač i brizgalicu dok ne čujete škljocaj (klik).



22. Stavite Natpar brizgalicu u hladnjak.

### Kako čuvati Vaš lijek

**Natpar uloške i sve brizgalice koje sadrže izmiješan uložak treba uvijek čuvati u hladnjaku (2°C– 8°C).**

- **NE** zamrzavati uložak.
- **NE** koristiti uložak koji je bio zamrznut.
- Zbrinite sve izmiješane uloške starije od 14 dana.