

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Natpar 25 mikrogramów/dawkę, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Natpar 50 mikrogramów/dawkę, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Natpar 75 mikrogramów/dawkę, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Natpar 100 mikrogramów/dawkę, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Natpar 25 mikrogramów

Każda dawka zawiera 25 mikrogramów parathormonu (rDNA)* w roztworze o objętości 71,4 mikrolitrów, po rekonstytucji.
Każdy wkład zawiera 350 mikrogramów parathormonu (rDNA).

Natpar 50 mikrogramów

Każda dawka zawiera 50 mikrogramów parathormonu (rDNA) w roztworze o objętości 71,4 mikrolitrów, po rekonstytucji.
Każdy wkład zawiera 700 mikrogramów parathormonu (rDNA).

Natpar 75 mikrogramów

Każda dawka zawiera 75 mikrogramów parathormonu (rDNA) w roztworze o objętości 71,4 mikrolitrów, po rekonstytucji.
Każdy wkład zawiera 1050 mikrogramów parathormonu (rDNA).

Natpar 100 mikrogramów

Każda dawka zawiera 100 mikrogramów parathormonu (rDNA) w roztworze o objętości 71,4 mikrolitrów, po rekonstytucji.
Każdy wkład zawiera 1400 mikrogramów parathormonu (rDNA).

*Parathormon (rDNA) wytwarzany w komórkach *E. coli* metodą rekombinacji DNA ma strukturę identyczną z sekwencją 84 aminokwasów endogennego ludzkiego parathormonu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda dawka zawiera 0,32 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek jest biały, a rozpuszczalnik jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Natpar jest wskazany do stosowania w leczeniu wspomagającym przewlekłej niedoczynności przytarczyc u osób dorosłych, u których choroba nie może być właściwie kontrolowana wyłącznie leczeniem standardowym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Informacje ogólne

Leczenie powinno odbywać się pod nadzorem lekarza lub innych osób należących do fachowego personelu medycznego z doświadczeniem w zakresie leczenia pacjentów z niedoczynnością przytarczyc.

Celem leczenia produktem Natpar jest uzyskanie właściwego stężenia wapnia i zredukowanie objawów choroby (patrz także punkt 4.4). Optymalizacja parametrów metabolizmu wapnia i fosforanów powinna być zgodna z aktualnymi wytycznymi terapeutycznymi w leczeniu niedoczynności przytarczyc.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Natpar oraz w trakcie leczenia należy:

- potwierdzić, że zasoby witaminy 25(OH)D są wystarczające;
- potwierdzić, że stężenie magnezu w surowicy jest w zakresie normy.

Dawkowanie

Rozpoczynanie leczenia produktem Natpar

1. Leczenie należy rozpocząć dawką 50 mikrogramów podawaną raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym w udo (naprzemiennie w lewe i prawe udo). W przypadku, gdy stężenie wapnia w surowicy krwi przed podaniem dawki produktu wynosi więcej niż 2,25 mmol/l, można rozważyć dawkę początkową 25 mikrogramów.
2. U pacjentów stosujących aktywną postać witaminy D, należy zmniejszyć dawkę aktywnej postaci witaminy D o 50%, jeśli stężenie wapnia w surowicy krwi przed podaniem dawki produktu wynosi powyżej 1,87 mmol/l.
3. U pacjentów stosujących suplementy wapnia, dawkę suplementu wapnia należy utrzymać na tym samym poziomie.
4. Stężenie wapnia w surowicy krwi przed podaniem dawki produktu należy zbadać w ciągu 2 do 5 dni. Jeśli stężenie wapnia w surowicy przed podaniem dawki produktu wynosi poniżej 1,87 mmol/l lub powyżej 2,55 mmol/l, takie badanie należy powtórzyć następnego dnia.
5. Dawkę aktywnej postaci witaminy D lub suplementu wapnia, lub obydwu tych produktów należy dostosować na podstawie wartości stężenia wapnia w surowicy krwi i oceny klinicznej (tzn. objawy przedmiotowe i podmiotowe hipokalcemii lub hiperkalcemii). Proponowane sposoby modyfikacji dawki produktu leczniczego Natpar, aktywnej postaci witaminy D i suplementu wapnia na podstawie stężenia wapnia w surowicy, znajdują się poniżej:

Stężenie wapnia w surowicy krwi przed podaniem dawki	Modyfikuj jako pierwszy	Modyfikuj jako drugi	Modyfikuj jako trzeci
	Produkt leczniczy Natpar	Aktywne postacie witaminy D	Suplement wapnia
Powyżej górnej granicy normy (2,55 mmol/l)*	Rozważyć zmniejszenie dawki lub zaprzestanie stosowania produktu leczniczego Natpar oraz ocenić ponownie, badając stężenie wapnia w surowicy krwi	Zmniejszyć lub zaprzestać**	Zmniejszyć

Powyżej 2,25 mmol/l, ale poniżej górnej granicy normy (2,55 mmol/l)*	Rozważyć zmniejszenie dawki	Zmniejszyć lub zaprzestać**	Nie zmieniać lub zmniejszyć, jeśli zaprzestano stosowania aktywnej postaci witaminy D przed tym etapem modyfikacji dawki
Poniżej lub na poziomie 2,25 mmol/l, ale powyżej 2 mmol/l	Nie zmieniać	Nie zmieniać	Nie zmieniać
Poniżej 2 mmol/l	Rozważyć zwiększenie dawki po upływie co najmniej 2-4 tygodni stosowania stałej dawki	Zwiększyć	Zwiększyć
*Wartość górnej granicy normy może różnić się w różnych laboratoriach **Zaprzestać u pacjentów otrzymujących najmniejszą, dostępną dawkę			

6. Powtarzać kroki 4 i 5 do czasu uzyskania docelowego stężenia wapnia w surowicy przed podaniem dawki o wartości w zakresie 2,0-2,25 mmol/l, zaprzestania stosowania aktywnej postaci witaminy D i do czasu, gdy suplementacja wapnia będzie wystarczać na pokrycie dziennego zapotrzebowania.

Dostosowanie dawkowania produktu leczniczego Natpar po rozpoczęciu leczenia

W trakcie modyfikacji dawkowania musi być monitorowane stężenie wapnia w surowicy krwi (patrz punkt 4.4).

Dawkę produktu leczniczego Natpar można zwiększać o 25 mikrogramów mniej więcej co 2 do 4 tygodni, do maksymalnej dawki dobowej 100 mikrogramów. Dawkę można zmniejszyć do minimum 25 mikrogramów w każdej chwili.

Zaleca się badanie stężenia wapnia w surowicy skorygowanego względem stężenia albumin 8-12 godzin po podaniu produktu leczniczego Natpar. Jeśli stężenie wapnia w surowicy po podaniu dawki produktu jest powyżej górnej granicy normy, należy najpierw zmniejszyć dawkę aktywnej postaci witaminy D i suplementu wapnia oraz monitorować sytuację. Badania stężenia wapnia w surowicy przed podaniem dawki produktu leczniczego Natpar i po jej podaniu należy powtórzyć oraz potwierdzić, że ich wyniki mieszczą się w prawidłowym zakresie, zanim rozważy się zwiększenie dawki produktu. Jeśli stężenie wapnia w surowicy po podaniu dawki produktu utrzymuje się powyżej górnej granicy normy, dawkę doustnie stosowanego suplementu wapnia należy ponownie zmniejszyć lub zaprzestać jego stosowania (patrz także tabela dostosowania dawkowania w punkcie *Rozpoczynanie leczenia produktem Natpar*).

W przypadku jakiegokolwiek wielkości dawki produktu leczniczego Natpar, jeśli stężenie wapnia w surowicy skorygowane względem stężenia albumin po podaniu dawki produktu przekracza górną granicę normy i stosowanie wszelkich aktywnych postaci witaminy D i doustnych suplementów wapnia zostało wstrzymane, lub jeśli występują objawy przemawiające za hiperkalcemią, dawkę produktu leczniczego Natpar należy zmniejszyć (patrz punkt 4.4).

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki, produkt leczniczy Natpar należy przyjąć możliwie jak najszybciej. Należy również zastosować dodatkową podaż egzogenną wapnia i (lub) aktywnej postaci witaminy D na podstawie objawów hipokalcemii.

Przerwanie lub zaprzestanie leczenia

Nagłe przerwanie lub zaprzestanie stosowania produktu leczniczego Natpar może prowadzić do ciężkiej hipokalcemii. Tymczasowe lub stałe zaprzestanie stosowania produktu leczniczego Natpar

wymaga monitorowania stężenia wapnia w surowicy i w razie konieczności dostosowania podaży egzogennej wapnia i (lub) aktywnej postaci witaminy D (patrz punkt 4.4).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Patrz punkt 5.2.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 80 ml/min). Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik 7 do 9 w skali Childa-Pugha). Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Natpar u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt leczniczy Natpar. Lekarz przepisujący lek lub pielęgniarka muszą zapoznać pacjentów z odpowiednimi technikami wstrzykiwania, szczególnie na początku leczenia.

Każdą dawkę należy podawać raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym naprzemiennie w lewe i prawe udo.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem i sposobu użycia wstrzykiwacza, patrz punkt 6.6 oraz instrukcje podane w ulotce dołączonej do opakowania.

Produktu leczniczego Natpar nie wolno podawać dożylnie ani domięśniowo.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Natpar jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- którzy obecnie lub w przeszłości byli poddani radioterapii kośćca;
- z nowotworami złośliwymi układu kostno-szkieletowego lub przerzutami do kości;
- znajdujących się w grupie podwyższonego wyjściowego ryzyka wystąpienia kostniakomięsaka, np. pacjenci z chorobą Pageta kości lub zaburzeniami dziedzicznymi;
- ze zwiększoną aktywnością specyficzną dla kości fosfatazy zasadowej, o niewyjaśnionej przyczynie;
- z rzekomą niedoczynnością przytarczyc.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Celem leczenia produktem Natpar jest osiągnięcie stężenia wapnia w surowicy krwi przed podaniem dawki o wartości 2,0-2,25 mmol/l i stężenia wapnia w surowicy krwi po 8-12 godzinach po podaniu dawki <2,55 mmol/l.

Monitorowanie pacjenta w trakcie leczenia

W trakcie leczenia produktem Natpar konieczne jest monitorowanie stężenia wapnia w surowicy krwi przed podaniem dawki produktu i w niektórych przypadkach po podaniu dawki produktu (patrz punkt 4.2). W wielośrodowym badaniu klinicznym, wartości stężenia wapnia w surowicy krwi skorygowane względem stężenia albumin (ang. *albumin-corrected serum calcium*, ACSC) w okresie 6-10 godzin po podaniu dawki były średnio o 0,25 mmol/l większe od wartości stężenia przed podaniem dawki, przy czym obserwowano maksymalne zwiększenie stężenia o 0,7 mmol/l. Może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawkowania wapnia, witaminy D lub produktu leczniczego Natpar, jeśli po podaniu dawki zaobserwuje się wystąpienie hiperkalcemii, nawet wtedy, gdy wartości stężenia wapnia przed podaniem dawki mieszczą się w prawidłowym zakresie (patrz punkt 4.2).

Hiperkalcemia

W badaniach klinicznych produktu leczniczego Natpar zgłaszano przypadki hiperkalcemii. Hiperkalcemia występowała najczęściej w okresie zwiększania dawki produktu, w trakcie którego były dostosowywane dawki doustnie stosowanego wapnia, aktywnej postaci witaminy D i produktu leczniczego Natpar. Hiperkalcemię można zminimalizować stosując zalecane dawki, biorąc pod uwagę dane uzyskane podczas monitorowania pacjentów i pytając pacjentów o objawy hiperkalcemii. W przypadku wystąpienia ciężkiej hiperkalcemii ($>3,0$ mmol/l lub powyżej górnej granicy normy z objawami), należy rozważyć nawadnianie oraz czasowe zaprzestanie stosowania produktu leczniczego Natpar, wapnia i aktywnej postaci witaminy D do czasu powrotu stężenia wapnia w surowicy krwi do prawidłowych wartości. Następnie należy rozważyć kontynuację leczenia mniejszymi dawkami produktu leczniczego Natpar, wapnia i aktywnej postaci witaminy D (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Hipokalcemia

W badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego Natpar zgłaszano przypadki hipokalcemii, która jest często występującym objawem niedoczynności przytarczyc. Większość przypadków hipokalcemii odnotowanych w badaniach klinicznych miało łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia. Po wprowadzeniu produktu leczniczego Natpar do obrotu, u pacjentów go przyjmujących zgłaszano przypadki ciężkiej hipokalcemii, w tym przypadki prowadzące do wystąpienia drgawek. Ryzyko ciężkiej hipokalcemii jest największe po wstrzymaniu stosowania produktu leczniczego Natpar, pominięciu dawki lub nagłym odstawieniu produktu, aczkolwiek może ona wystąpić w dowolnym momencie. Tymczasowe lub stałe zaprzestanie stosowania produktu leczniczego Natpar wymaga obserwacji stężenia wapnia w surowicy krwi oraz w razie konieczności zwiększenia podaży egzogennej wapnia i (lub) aktywnej postaci witaminy D. Hipokalcemię można minimalizować stosując zalecane dawki, biorąc pod uwagę dane uzyskane podczas monitorowania pacjentów i pytając pacjenta o objawy hipokalcemii (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Jednoczesne stosowanie glikozydów nasercowych

Hiperkalcemia, bez względu na przyczynę, może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia toksycznego działania naparstnicy. U pacjentów przyjmujących jednocześnie produkt leczniczy Natpar i glikozydy nasercowe (np. digoksynę lub digitoksynę), konieczne jest monitorowanie stężenia wapnia i glikozydów nasercowych w surowicy krwi oraz monitorowanie w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych toksycznego działania naparstnicy (patrz punkt 4.5).

Ciężkie choroby nerek lub wątroby

Produkt leczniczy Natpar należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężką chorobą nerek lub wątroby, gdyż takich pacjentów nie oceniano w badaniach klinicznych.

Stosowanie u młodych osób dorosłych

Produkt leczniczy Natpar należy stosować ostrożnie u młodych osób dorosłych przed zakończeniem rozwoju nasad kości długich, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia kostniakomięsaka (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego Natpar nie brała udziału wystarczająca liczba pacjentów w wieku 65 lat i powyżej, aby móc ustalić, czy odpowiedź w tej grupie pacjentów jest inna niż u pacjentów młodszych.

Tachyfilaksja

U niektórych pacjentów działanie produktu leczniczego Natpar zwiększające stężenie wapnia może zmniejszać się wraz z upływem czasu. Stężenie wapnia w surowicy w odpowiedzi na stosowanie produktu leczniczego Natpar należy monitorować okresowo, aby móc wykryć takie działanie i rozważyć rozpoznanie tachyfilaksji.

Jeśli stężenie witaminy 25(OH) D jest małe, odpowiednia suplementacja może przywrócić odpowiedź stężenia wapnia w surowicy na stosowanie produktu leczniczego Natpar (patrz punkt 4.2).

Kamica moczowa

Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Natpar u pacjentów z kamicią moczową. Produkt leczniczy Natpar należy stosować ostrożnie u pacjentów z aktualnie występującą lub niedawno przebytą kamicią moczową, ponieważ może on spowodować zaostrzenie tej choroby.

Nadwrażliwość

Zgłaszano przypadki reakcji nadwrażliwości u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Natpar, po wprowadzeniu produktu do obrotu. Reakcje nadwrażliwości mogą obejmować anafilaksję, duszność, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę, wysypkę itp. W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy przerwać leczenie produktem leczniczym Natpar i zastosować leczenie reakcji nadwrażliwości zgodnie z leczeniem standardowym. Pacjentów należy monitorować do momentu ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych (patrz punkty 4.3 i 4.8). W przypadku zaprzestania stosowania produktu leczniczego Natpar konieczne jest monitorowanie w kierunku hipokalcemii (patrz punkt 4.2).

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Stężenie wapnia w surowicy krwi wpływa na działanie inotropowe glikozydów nasercowych. Stosowanie produktu leczniczego Natpar w skojarzeniu z glikozydami nasercowymi (np. digoksyną lub digitoksyną) może predysponować do wystąpienia toksyczności glikozydów nasercowych w przypadku rozwoju hiperkalcemii. Nie przeprowadzono badań interakcji typu lek-lek z glikozydami nasercowymi i produktem leczniczym Natpar (patrz punkt 4.4).

W przypadku stosowania produktów leczniczych wpływających na stężenie wapnia w surowicy krwi (np. lit, tiazdy), należy monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi pacjenta.

Jednoczesne stosowanie kwasu alendronowego i produktu leczniczego Natpar może prowadzić do redukcji oszczędzającego wpływu na wapń, co może zaburzać normalizację stężenia wapnia w surowicy krwi. Nie zaleca się jednoczesnego przyjmowania produktu leczniczego Natpar i bisfosfonianów.

Produkt leczniczy Natpar jest białkiem, które nie jest metabolizowane przez enzymy mikrosomalne wątroby (np. izoenzymy cytochromu P450) i nie zmniejsza ich aktywności. Produkt leczniczy Natpar nie wiąże się z białkami i ma małą objętość dystrybucji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Natpar u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla kobiety w ciąży lub rozwijającego się płodu. Należy podjąć decyzję czy rozpocząć leczenie lub też zrezygnować z leczenia produktem Natpar w okresie ciąży biorąc pod uwagę znane ryzyko oraz korzyści wynikające z leczenia dla kobiety.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Natpar przenika do mleka ludzkiego.

Na podstawie dostępnych danych farmakologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie produktu leczniczego Natpar do mleka (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego Natpar biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Natpar na płodność u ludzi. Dane dotyczące zwierząt nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Natpar nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na to, że objawy neurologiczne mogą świadczyć o nie poddającej się leczeniu niedoczynności przytarczyc, pacjenci z zaburzeniami poznawczymi lub zaburzeniami uwagi nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, do czasu ustąpienia tych objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi wśród pacjentów leczonych produktem Natpar były hiperkalcemia, hipokalcemia i związane z nimi objawy kliniczne, np. ból głowy, biegunka, wymioty, parestezje, niedoczulica i hiperkalciuria. W badaniach klinicznych te działania niepożądane były zazwyczaj łagodne lub umiarkowane i przemijające oraz ustępowały po modyfikacji dawki produktu leczniczego Natpar, wapnia i (lub) aktywnych postaci witaminy D (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem Natpar w badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu podane są poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowana jest w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Wszystkie działania niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu wyróżniono *kursywą*.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości (duszność, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hiperkalcemia, hipokalcemia	hipomagnezemia [†] , tężyczka [†]	
Zaburzenia psychiczne		niepokój [†] , bezsenność*	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy ^{*,†} , niedoczulica [†] , parestezje [†]	senność*	
Zaburzenia serca		kołatanie serca ^{*,†}	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie*	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		kaszel [†]	
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka ^{*,†} , nudności*, wymioty*	ból nadbrzusza*	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawów*, skurcze mięśni [†]	drżenie mięśni [†] , ból mięśniowo-szkieletowy [†] , ból mięśni [†] , ból szyi [†] , ból kończyn	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		hiperkalciuria*, częstomocz [†]	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		osłabienie*, ból w klatce piersiowej [†] , zmęczenie, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, pragnienie*	
Badania diagnostyczne		dodatnie miano przeciwciał przeciwko parathormonowi (PTH), zmniejszone stężenie 25-hydroksychol ekalciferolu we krwi [†] , zmniejszone stężenie witaminy D	

*Objawy przedmiotowe i podmiotowe potencjalnie związane z hiperkalcemią obserwowane w badaniach klinicznych.

[†]Objawy przedmiotowe i podmiotowe potencjalnie związane z hipokalcemią obserwowane w badaniach klinicznych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hiperkalcemia i hipokalcemia występowały najczęściej w okresie zwiększania dawki. Ryzyko ciężkiej hipokalcemii było największe po odstawieniu produktu leczniczego Natpar. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki ciężkiej hipokalcemii, w tym przypadki prowadzące do wystąpienia drgawek (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u 9,5% (8/84) pacjentów leczonych produktem leczniczym Natpar i u 15% (6/40) pacjentów otrzymujących placebo, przy czym wszystkie zdarzenia miały łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Immunogenność

Zgodnie z potencjalnie immunogenicznymi właściwościami produktów leczniczych zawierających peptydy, podanie produktu leczniczego Natpar może wywołać wytworzenie przeciwciał. W badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z udziałem osób dorosłych z niedoczynnością przytarczyc, częstość występowania przeciwciał przeciwko parathormonowi (PTH) wyniosła 8,8% (3/34) u pacjentów, którzy otrzymywali podskórnie 50 do 100 mikrogramów produktu leczniczego Natpar jeden raz na dobę przez okres 24 tygodni i 5,9% (1/17) u pacjentów otrzymujących placebo w takim samym schemacie.

We wszystkich badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z niedoczynnością przytarczyc, po zakończeniu leczenia produktem Natpar, przez okres do 7,4 lat częstość występowania immunogenności wynosiła 16/87 (18,4%) i nie wydawała się wzrastać wraz z upływem czasu. U tych 16 pacjentów potwierdzono niskie miano przeciwciał przeciwko PTH, z czego u 12 pacjentów wynik oznaczenia przeciwciał był następnie ujemny. Przemijający charakter przeciwciał przeciwko PTH jest prawdopodobnie spowodowany niską wartością miana. Dwóch z tych pacjentów miało przeciwciała o właściwościach neutralizujących. U tych pacjentów utrzymywała się odpowiedź kliniczna bez oznak działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może wywołać hiperkalcemię, której objawy mogą obejmować kołatanie serca, zmiany w zapisie EKG, niedociśnienie, nudności, wymioty, zawroty głowy i ból głowy. Ciężka hiperkalcemia może być stanem zagrożenia życia wymagającym natychmiastowej pomocy medycznej i uważnego monitorowania (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki wpływające na homeostazę wapnia, hormony przytarczyc i ich analogi, kod ATC: H05AA03

Mechanizm działania

Endogenny parathormon (PTH) wydzielany jest przez gruczoły przytarczyczne i jest 84-aminokwasowym polipeptydem. PTH działa za pośrednictwem receptorów dla parathormonu znajdujących się na powierzchni komórek obecnych w kościach, nerkach i tkance nerwowej. Receptory dla parathormonu należą do rodziny receptorów sprzężonych z białkami G.

PTH odpowiada za szereg istotnych funkcji fizjologicznych, co obejmuje jego kluczową rolę w modulowaniu stężenia wapnia i fosforanów w surowicy krwi w ściśle określonych granicach, regulowaniu wydalania wapnia i fosforanów przez nerki, aktywowaniu witaminy D oraz utrzymywaniu prawidłowego obrotu kostnego.

Produkt leczniczy Natpar wytwarzany jest w komórkach *E. coli* metodą rekombinacji DNA i ma strukturę identyczną z sekwencją 84 aminokwasów endogenne ludzkiego parathormonu.

Działanie farmakodynamiczne

PTH (1-84) to główny czynnik regulujący homeostazę wapnia w osoczu. W nerkach, PTH (1-84) zwiększa zwrotne wchłanianie wapnia w kanalikach nerkowych i sprzyja wydalaniu fosforanów.

Ogółem, działanie PTH obejmuje zwiększanie stężenia wapnia w surowicy krwi, zmniejszanie wydalania wapnia z moczem i zmniejszanie stężenia fosforanów w surowicy krwi.

Produkt leczniczy Natpar posiada taką samą pierwszorzędną sekwencję aminokwasów, jak endogenne parathormon i oczekuje się, że jego działanie fizjologiczne będzie takie same.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności klinicznej produktu leczniczego Natpar u dorosłych z niedoczynnością przytarczyc pochodzą z jednego, randomizowanego badania z grupą kontrolną otrzymującą placebo i badania otwartego będącego jego przedłużeniem. W tych badaniach, pacjenci samodzielnie stosowali produkt leczniczy Natpar poprzez wstrzyknięcie podskórne w dobowych dawkach od 25 mikrogramów do 100 mikrogramów.

Badanie 1 - REPLACE

Celem tego badania było utrzymanie stężenia wapnia w surowicy krwi za pomocą produktu leczniczego Natpar przy jednoczesnym zmniejszaniu dawek wapnia i aktywnej postaci witaminy D stosowanych doustnie, lub zastępowaniu ich produktem. Było to 24-tygodniowe, randomizowane, wieloośrodkowe badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo. W tym badaniu pacjenci z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc stosujący suplementy wapnia i aktywne postaci witaminy D (metabolit lub analogi witaminy D) byli randomizowani do grupy przyjmującej produkt leczniczy Natpar (n=84) lub grupy placebo (n=40). Średnia wieku wynosiła 47,3 lat (zakres od 19 do 74 lat), a 79% pacjentów stanowiły kobiety. Pacjenci mieli niedoczynność przytarczyc od średnio 13,6 lat.

W chwili randomizacji dawki aktywnych postaci witaminy D były zmniejszane o 50%, a pacjenci byli przypisywani do grupy otrzymującej produkt leczniczy Natpar w dawce 50 mikrogramów na dobę, lub grupy otrzymującej placebo. Po randomizacji następowała 12-tygodniowa faza zwiększania dawki produktu leczniczego Natpar i 12-tygodniowa faza podtrzymania dawki.

90% pacjentów zrandomizowanych do badania ukończyło 24-tygodniowy okres leczenia.

Na potrzeby analizy skuteczności, pacjentów, którzy spełniali trzy elementy trzyczęściowego kryterium odpowiedzi uznawano za osoby, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie. Pacjentów z odpowiedzią na leczenie określano z wykorzystaniem złożonego, pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności, którym było co najmniej 50% zmniejszenie wyjściowej dawki aktywnej postaci witaminy D ORAZ przynajmniej 50% zmniejszenie wyjściowej dawki doustnie stosowanego wapnia ORAZ utrzymanie lub normalizacja całkowitego stężenia wapnia w surowicy skorygowanego względem stężenia albumin, w porównaniu z wartością wyjściową ($\geq 1,875$ mmol/l) i nie przekroczenie górnej granicy wartości uznawanych za prawidłowe.

Na zakończenie leczenia 46/84 (54,8%) pacjentów leczonych produktem Natpar osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy w porównaniu z 1/40 (2,5%) pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,001$).

W 24. tygodniu, wśród pacjentów, którzy ukończyli badanie, 34/79 (43%) pacjentów leczonych produktem leczniczym Natpar nie musiało stosować aktywnej postaci witaminy D i przyjmowało nie więcej niż 500 mg cytrynianu wapnia, w porównaniu do 2/33 (6,1%) pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,001$).

U 69% (58/84) pacjentów losowo przypisanych do leczenia produktem Natpar obserwowano zmniejszenie dawki stosowanego doustnie wapnia o $\geq 50\%$, w porównaniu do 7,5% (3/30) pacjentów przypisanych do grupy placebo. Średni odsetek zmiany w stosunku do wartości wyjściowej doustnie stosowanego wapnia wynosił -51,8% (odchylenie standardowe 44,6) u pacjentów stosujących produkt leczniczy Natpar w porównaniu do 6,5% (odchylenie standardowe 38,5) w grupie otrzymującej placebo ($p < 0,001$). Ponadto, u 87% (73/84) pacjentów leczonych produktem Natpar obserwowano $\geq 50\%$ zmniejszenie dawki stosowanej doustnie aktywnej postaci witaminy D w porównaniu do 45% (18/40) pacjentów z grupy placebo.

Badanie 2 – RACE

Badanie 2 to trwające sześć lat długoterminowe, otwarte badanie uzupełniające, oceniające podskórne, codzienne podawanie produktu leczniczego Natpar uczestnikom z niedoczynnością przytarczyc, którzy ukończyli wcześniejsze badania dotyczące produktu leczniczego Natpar.

W sumie do badania zostało włączonych 49 uczestników. Uczestnicy otrzymywali dawki 25 mikrogramów, 50 mikrogramów, 75 mikrogramów lub 100 mikrogramów na dobę przez okres do około 72 miesięcy [średnio 2038 dni ($\sim 5,6$ roku)]. Minimalny czas ekspozycji na produkt leczniczy Natpar wynosił 41 dni, a maksymalny 2497 dni ($\sim 6,8$ roku).

Na koniec leczenia 61,2% (30/49) uczestników osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności, zdefiniowany jako normalizacja lub utrzymanie całkowitego stężenia wapnia w surowicy skorygowanego względem stężenia albumin, w porównaniu z wartością wyjściową i nie przekroczenie górnej granicy wartości uznawanych za prawidłowe; obniżenie suplementacji wapnia o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej lub do ≤ 500 mg na dobę; oraz obniżenie suplementacji kalcytriolu o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej lub do $\leq 0,25$ μg na dobę.

Wyniki wykazują czas utrzymywania się działania fizjologicznego produktu leczniczego Natpar przez 72 miesiące, w tym utrzymywanie średnich wartości stężenia wapnia w surowicy skorygowanych względem stężenia albumin [$n=49$, 2,09 (SD 0,174) mmol/l w punkcie początkowym; $n=38$, 2,08 (SD 0,167) mmol/l po 72 miesiącach], zmniejszenie stężenia fosforanów w surowicy [$n=49$, 1,56 (SD 0,188) mmol/l w punkcie początkowym; $n=36$, 1,26 (SD 0,198) mmol/l po 72 miesiącach] oraz utrzymywanie się prawidłowych wartości iloczynu wapniowo-fosforanowego ($< 4,4$ mmol²/l²) u wszystkich uczestników ($n=49$ w punkcie początkowym, $n=36$ po 72 miesiącach).

Do skutków długoterminowych należały: obniżenie średniego wydalania wapnia w moczu do poziomu w zakresie wartości prawidłowych [$n=48$, 8,92 (SD 5,009) mmol/dobę w punkcie początkowym; $n=32$, 5,63 (SD 3,207) mmol/dobę po 72 miesiącach] oraz stabilizację prawidłowego średniego stężenia kreatyniny w surowicy [$n=49$, 84,7 (SD 18,16) $\mu\text{mol/l}$ w punkcie początkowym; $n=38$, 78,2 (SD 18,52) $\mu\text{mol/l}$ po 72 miesiącach]. Ponadto utrzymana została prawidłowa gęstość mineralna kości.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Natpar w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z niedoczynnością przytarczyc (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego Natpar po podaniu podskórnym w udo u pacjentów z niedoczynnością przytarczyc odpowiadają właściwościom obserwowanym u zdrowych kobiet w okresie pomenopauzalnym, które otrzymywały parathormon w udo i brzuch.

Wchłanianie

Całkowita biodostępność produktu leczniczego Natpar po podaniu podskórnym wynosi 53%.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji produktu leczniczego Natpar w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym wynosi 5,35 l.

Metabolizm

Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że usuwanie produktu leczniczego Natpar zachodzi głównie w wątrobie, przy czym nerki odgrywają tu mniejszą rolę.

Eliminacja

W wątrobie, parathormon ulega rozszczepieniu przez katepsyny. W nerkach, parathormon i fragmenty C-końcowe są usuwane w procesie przesączania kłębuszkowego.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Parathormon (rDNA) został oceniony podczas otwartego badania farmakokinetyczno-farmakodynamicznego, w którym 7 pacjentów z niedoczynnością przytarczyc otrzymało podskórnie pojedyncze dawki 50 mikrogramów i 100 mikrogramów z 7-dniowym okresem wymywania pomiędzy dawkami.

Maksymalne stężenie produktu leczniczego Natpar w osoczu (średnie T_{max}) występuje w ciągu 5 do 30 minut po jego podaniu, a druga, zazwyczaj mniejsza wartość szczytowa, występuje po 1 do 2 godzin. Pozorny końcowy okres półtrwania ($t_{1/2}$) wynosił 3,02 godziny dla dawki 50 mikrogramów i 2,83 godziny dla dawki 100 mikrogramów. Maksymalne średnie zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi występowało po 12 godzinach i wynosiło około 0,125 mmol/l po zastosowaniu dawki 50 mikrogramów i 0,175 mmol/l po zastosowaniu dawki 100 mikrogramów.

Wpływ na metabolizm związków mineralnych

Podczas leczenia produktem Natpar u pacjentów z niedoczynnością przytarczyc stężenie wapnia w surowicy krwi zwiększa się w sposób zależny od dawki. Po wstrzyknięciu pojedynczej dawki parathormonu (rDNA) średnie całkowite stężenie wapnia w surowicy krwi osiągało maksymalną wartość po 10 do 12 godzinach. Stężenie wapnia w surowicy krwi utrzymuje się przez ponad 24 godziny po podaniu.

Wydalanie wapnia z moczem

Leczenie produktem Natpar powoduje zmniejszenie wydalania wapnia z moczem o 13% i 23% (odpowiednio dawka 50 i 100 mikrogramów) do najmniejszego stężenia występującego po 3 do 6 godzinach, które wraca po 16 do 24 godzinach do wartości występujących przed podaniem dawki produktu.

Fosforany

Po wstrzyknięciu produktu leczniczego Natpar, stężenie fosforanów w surowicy krwi zmniejsza się proporcjonalnie do stężenia PTH (1-84) przez pierwsze 4 godziny i utrzymuje się przez 24 godziny po wstrzyknięciu.

Aktywna postać witaminy D

Stężenie 1,25-(OH)₂D w surowicy krwi zwiększa się po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Natpar, osiągając maksymalne stężenie po około 12 godzinach i wraca do wartości bliskich stężeniu wyjściowemu po 24 godzinach. Większy wzrost stężenia 1,25-(OH)₂D w surowicy

krwi obserwowano po podaniu dawki 50 mikrogramów niż w przypadku dawki 100 mikrogramów, prawdopodobnie ze względu na bezpośrednie zmniejszanie aktywności enzymu 1-hydroksylazy 25-hydroksywitminy D w nerkach przez wapń w surowicy krwi.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Wyniki badania farmakokinetycznego u pacjentów bez niedoczynności przytarczyc przeprowadzonego z udziałem 6 mężczyzn i 6 kobiet z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7-9 punktów [stopień B] w klasyfikacji Childa-Pugha), porównano z grupą kontrolną 12 pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Po podskórnym podaniu pojedynczej dawki 100 mikrogramów średnie wartości maksymalnego stężenia (C_{max}) i maksymalnego stężenia skorygowanego względem wartości wyjściowej były o 18% do 20% większe u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Nie zaobserwowano różnic w profilach zależności całkowitego stężenia wapnia w surowicy krwi od czasu w tych 2 grupach. Modyfikacja dawki produktu leczniczego Natpar nie jest konieczna u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących stosowania produktu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Właściwości farmakokinetyczne po podskórnym podaniu pojedynczej dawki 100 mikrogramów produktu leczniczego Natpar oceniano u 16 pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny (CL_{cr}) >80 ml/min.) i 16 pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Średnie wartości maksymalnego stężenia (C_{max}) PTH po podaniu dawki 100 mikrogramów parathormonu (rDNA) były o około 23% większe u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CL_{cr} 30 do 80 ml/min.) od wartości obserwowanych u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Ekspozycja na PTH oceniana na podstawie wartości AUC_{0-last} i AUC_{0-last} skorygowanej względem wartości wyjściowej była większa odpowiednio o około 3,9% i 2,5% niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Na podstawie tych wyników nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CL_{cr} 30 do 80 ml/min.). Nie przeprowadzono badań u pacjentów dializowanych. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego Natpar nie brała udziału wystarczająca liczba pacjentów w wieku 65 lat i starszych, aby móc ustalić, czy odpowiedź w tej grupie pacjentów jest inna niż u pacjentów młodszych.

Płeć

W badaniu REPLACE nie obserwowano istotnych klinicznie różnic zależnych od płci.

Masa ciała

Nie jest konieczne dostosowanie dawki na podstawie masy ciała pacjenta.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, mutagenności, toksycznego wpływu na płodność i rozród, oraz miejscowej tolerancji, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U szczurów otrzymujących wstrzyknięcia produktu leczniczego Natpar codziennie przez 2 lata wystąpiła zależna od dawki nasilona osteogeneza i zwiększone występowanie guzów kości, w tym

kostniakomiesaka, prawdopodobnie w wyniku mechanizmu innego niż genotoksyczność. Z powodu różnic w fizjologii kości u szczurów i ludzi, znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej jest nieznane. Podczas badań klinicznych u ludzi nie obserwowano występowania kostniakomiesaków.

Produkt leczniczy Natpar nie wywierał negatywnego wpływu na płodność lub wczesny rozwój zarodkowy u szczurów, rozwój zarodkowo-płodowy u szczurów i królików, lub rozwój przed- i pourodzeniowy u szczurów. Minimalna ilość produktu leczniczego Natpar przenika do mleka karmiących szczurów.

U małąp otrzymujących produkt leczniczy we wstrzyknięciu podskórnym codziennie przez 6 miesięcy, odnotowano zwiększoną częstość występowania mineralizacji cewek nerkowych przy ekspozycji 2,7 razy większej od ekspozycji klinicznej występującej po podaniu największej dawki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sodu chlorek

Mannitol

Kwas cytrynowy jednowodny

Sodu wodorotlenek (do wyrównania pH)

Rozpuszczalnik

Metakrezol

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Roztwór (uzyskany po rekonstytucji produktu)

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną roztworu uzyskanego po rekonstytucji produktu, przez okres do 14 dni podczas przechowywania w lodówce (2°C – 8°C) i przez okres do 3 dni, podczas przechowywania poza lodówką w temperaturze do 25°C w czasie 14 dni używania.

Przechowywać wstrzykiwacz zawierający wkład ze zrekonstruowanym roztworem szczelnie zamknięty, w celu ochrony przed światłem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać wkład w pojemniku na wkład i w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szklany dwukomorowy wkład wewnątrz pojemnika na wkład wykonany ze szkła typu I i zamknięty 2 korkami z gumy bromobutyłowej i karbowanym kapslem (z aluminium) z uszczelnieniem z gumy bromobutyłowej.

Natpar 25 mikrogramów

Każdy wkład znajdujący się w fioletowym pojemniku na wkład zawiera 350 mikrogramów parathormonu (rDNA) w postaci proszku w pierwszej komorze i 1000 mikrolitrów rozpuszczalnika w drugiej komorze (co odpowiada 14 dawkom).

Natpar 50 mikrogramów

Każdy wkład znajdujący się w czerwonym pojemniku na wkład zawiera 700 mikrogramów parathormonu (rDNA) w postaci proszku w pierwszej komorze i 1000 mikrolitrów rozpuszczalnika w drugiej komorze (co odpowiada 14 dawkom).

Natpar 75 mikrogramów

Każdy wkład znajdujący się w szarym pojemniku na wkład zawiera 1050 mikrogramów parathormonu (rDNA) w postaci proszku w pierwszej komorze i 1000 mikrolitrów rozpuszczalnika w drugiej komorze (co odpowiada 14 dawkom).

Natpar 100 mikrogramów

Każdy wkład znajdujący się w niebieskim pojemniku na wkład zawiera 1400 mikrogramów parathormonu (rDNA) w postaci proszku w pierwszej komorze i 1000 mikrolitrów rozpuszczalnika w drugiej komorze (co odpowiada 14 dawkom).

Wielkość opakowań: opakowanie kartonowe zawierające 2 wkłady.

Kolor opakowania/wkładu wskazuje na moc produktu:

25 mikrogramów – fioletowy
50 mikrogramów – czerwony
75 mikrogramów – szary
100 mikrogramów – niebieski

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Parathormon (rDNA) jest wstrzykiwany za pomocą wstrzykiwacza wielokrotnego użytku z wkładem. Każdy wstrzykiwacz przeznaczony jest do stosowania przez jednego pacjenta. Do każdego wstrzyknięcia musi być użyta nowa, jałowa igła. Należy używać igieł do wstrzykiwacza typu 31 G x 8 mm. Roztwór uzyskany po rekonstytucji produktu powinien być bezbarwny i pozbawiony cząstek. Nie stosować parathormonu (rDNA), jeśli przygotowany roztwór jest mętny, zabarwiony lub zawiera widoczne cząstki.

NIE WSTRZĄSAĆ w trakcie lub po rekonstytucji. Wstrząsanie może prowadzić do denaturacji substancji czynnej.

Należy zapoznać się z instrukcją użycia wstrzykiwacza wielokrotnego użytku znajdującą się w ulotce dołączonej do opakowania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 kwietnia 2017 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 lutego 2025 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO
WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY
POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST
UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA
WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic Safety Update Report, PSUR)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 Rozporządzenia (WE) Nr 507/2006, zgodnie z którym podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy.

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. post-authorisation safety study, PASS): W celu zbierania długoterminowych danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania, podmiot odpowiedzialny przedłoży wyniki badania z zastosowaniem danych pochodzących z rejestru pacjentów z niedoczynnością przytarczyc leczonych produktem NATPAR. Podmiot odpowiedzialny będzie zbierał dane dotyczące twardych punktów końcowych badania (własności kości, zwapnienie tkanek miękkich, czynność nerek) oraz dane na temat hiperkalcemii i jakości życia.	Podmiot odpowiedzialny zaplanuje włączenie regularnych sprawozdań o postępie danych pochodzących z rejestru do PSUR.
Końcowy raport z badania klinicznego powinien zostać przedłożony do:	31 grudnia 2035 r.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14a ust. 4 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu dalszego potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu NATPAR w leczeniu pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, u których choroba nie może być właściwie kontrolowana przy pomocy wyłącznie leczenia standardowego, podmiot odpowiedzialny przeprowadzi randomizowane badanie z grupą kontrolną porównujące produkt NATPAR do standardowego leczenia i alternatywnego sposobu dawkowania zgodnie z zatwierdzonym protokołem.	
Raport z badania klinicznego powinien zostać przedłożony do:	31 grudnia 2026 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE KARTONOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Natpar 25 mikrogramów/dawkę, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Natpar 50 mikrogramów/dawkę, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Natpar 75 mikrogramów/dawkę, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Natpar 100 mikrogramów/dawkę, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Parathormon (rDNA)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda dawka zawiera 25 mikrogramów parathormonu (rDNA) w roztworze o objętości 71,4 mikrolitrów, po rekonstytucji.
Każdy wkład zawiera 350 mikrogramów parathormonu (rDNA).

Każda dawka zawiera 50 mikrogramów parathormonu (rDNA) w roztworze o objętości 71,4 mikrolitrów, po rekonstytucji.
Każdy wkład zawiera 700 mikrogramów parathormonu (rDNA).

Każda dawka zawiera 75 mikrogramów parathormonu (rDNA) w roztworze o objętości 71,4 mikrolitrów, po rekonstytucji.
Każdy wkład zawiera 1050 mikrogramów parathormonu (rDNA).

Każda dawka zawiera 100 mikrogramów parathormonu (rDNA) w roztworze o objętości 71,4 mikrolitrów, po rekonstytucji.
Każdy wkład zawiera 1400 mikrogramów parathormonu (rDNA).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek, mannitol, kwas cytrynowy jednowodny, metakrezol, sodu wodorotlenek (do dostosowania pH), woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Dwa wkłady zamknięte w pojemnikach na wkłady

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne.

Używać z urządzeniem mieszającym, wstrzykiwaczem Natpar, igłami do wstrzykiwacza

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Wyrzucić zmieszany wkład po 14 dniach.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać wkład w pojemniku na wkład i w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEN NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1078/001

EU/1/15/1078/002

EU/1/15/1078/003

EU/1/15/1078/004

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Natpar 25
Natpar 50
Natpar 75
Natpar 100

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA POJEMNIKU NA WKŁAD

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Natpar 25 mikrogramów/dawkę, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Natpar 50 mikrogramów/dawkę, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Natpar 75 mikrogramów/dawkę, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Natpar 100 mikrogramów/dawkę, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Parathormon (rDNA)
SC.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

TREŚĆ ETYKIETY Z PRZYPOMNIENIEM (dołączona do opakowania)
--

Zamocować igłę przed zmieszaniem
Patrz "Instrukcja użycia"

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Natpar 25 mikrogramów/dawkę, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Natpar 50 mikrogramów/dawkę, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Natpar 75 mikrogramów/dawkę, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Natpar 100 mikrogramów/dawkę, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Parathormon

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Natpar i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Natpar
3. Jak stosować lek Natpar
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Natpar
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja użycia

1. Co to jest lek Natpar i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Natpar?

Lek Natpar jest hormonem zastępczym dla dorosłych z niedoczynnością przytarczyc.

Niedoczynność przytarczyc to choroba spowodowana małym stężeniem parathormonu, który jest wytwarzany przez gruczoły przytarczyczne znajdujące się w szyi. Ten hormon reguluje ilość wapnia i fosforanów we krwi i moczu.

Jeśli stężenie parathormonu jest zbyt małe, pacjent może mieć małe stężenie wapnia we krwi. Małe stężenie wapnia może powodować objawy w wielu częściach ciała, w tym w kościach, sercu, skórze, mięśniach, nerkach, mózgu i nerwach. Pełny wykaz objawów wywoływanych małym stężeniem wapnia, patrz punkt 4.

Lek Natpar jest syntetyczną formą parathormonu, która pomaga utrzymać stężenie wapnia i fosforanów we krwi i moczu na prawidłowym poziomie.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Natpar

Kiedy nie stosować leku Natpar

- jeśli pacjent ma uczulenie na parathormon lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent jest lub był poddawany radioterapii kości;
- jeżeli pacjent choruje na nowotwór kości lub inny nowotwór z przerzutami do kości;
- jeśli u pacjenta występuje zwiększone ryzyko nowotworu kości, zwanego kostniakomięsakiem (np. pacjenci z chorobą Pageta lub innymi chorobami kości);
- jeżeli badania krwi wykazują zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej specyficznej dla kości o niewiadomej przyczynie;
- jeśli pacjent choruje na rzekomą niedoczynność przysadczyc, rzadką chorobę charakteryzującą się nieodpowiednią reakcją organizmu na działanie parathormonu wytwarzanego przez organizm.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Natpar należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

U pacjentów leczonych lekiem Natpar mogą wystąpić działania niepożądane spowodowane małym lub dużym stężeniem wapnia we krwi (działania niepożądane, patrz punkt 4).

Jest bardziej prawdopodobne, że te działania wystąpią:

- na początku leczenia lekiem Natpar;
- po zmianie dawki leku Natpar;
- w przypadku pominięcia jednego z codziennych wstrzyknień;
- w przypadku tymczasowego lub stałego zaprzestania stosowania leku Natpar.

Pacjent może otrzymać leki w celu leczenia powyższych działań niepożądanych lub zapobiegania im. Może być konieczne zaprzestanie przyjmowania niektórych dotychczas stosowanych leków, między innymi wapnia lub witaminy D.

W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkich objawów, lekarz może zlecić dodatkowe leczenie.

Lekarz sprawdzi stężenie wapnia u pacjenta. Może być konieczna zmiana dawki leku Natpar lub zaprzestanie wstrzyknień przez krótki czas.

Badania i kontrole

Lekarz sprawdzi reakcję pacjenta na leczenie:

- w ciągu pierwszych 7 dni po rozpoczęciu leczenia;
- w przypadku zmiany dawki.

W tym celu wykonane zostaną badania pomiaru stężenia wapnia we krwi lub moczu. Lekarz może zlecić zmianę ilości wapnia lub witaminy D, którą przyjmuje pacjent (w jakiegokolwiek postaci, w tym żywność bogata w wapń).

Jeśli u pacjenta występują kamienie nerkowe, przed rozpoczęciem stosowania leku Natpar należy to omówić z lekarzem lub farmaceutą.

Dzieci i młodzież

Leku Natpar nie należy stosować u dzieci lub młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Natpar a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym:

- digoksyna, zwana również naparstnicą, stosowana w leczeniu chorób serca;
- leki stosowane w leczeniu osteoporozy, zwane bisfosfonianami, takie jak kwas alendronowy;
- leki wpływające na stężenie wapnia we krwi, takie jak lit, lub niektóre leki stosowane w celu zwiększenia ilości moczu (leki moczopędne).

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku Natpar u kobiet w okresie ciąży.

Wykazano, że lek Natpar przenika do mleka karmiących szczurów, jednak nie wiadomo, czy lek Natpar przenikałby do mleka ludzkiego.

Lekarz podejmie decyzję o rozpoczęciu leczenia lekiem Natpar. Lekarz zdecyduje również, czy pacjentka powinna kontynuować leczenie tym lekiem w przypadku zajścia w ciążę lub rozpoczęcia karmienia piersią w trakcie leczenia.

Nie wiadomo, czy lek Natpar wywiera wpływ na płodność.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Natpar nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak niedoczynność przystawki może wpływać na zdolność do koncentracji. Jeśli u pacjenta wystąpią zaburzenia koncentracji, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu poprawy koncentracji.

Lek Natpar zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Natpar

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Lekarz lub pielęgniarka pokaże pacjentowi, jak używać wstrzykiwacza Natpar.

Lek Natpar podaje się codziennie we wstrzyknięciu podskórnym za pomocą wstrzykiwacza, który pomaga wstrzyknąć lek.

„Wstrzykiwacz wielokrotnego użytku Natpar“ będzie nazywany w tej ulotce „wstrzykiwaczem Natpar“ lub „wstrzykiwaczem“.

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa leku Natpar to 50 mikrogramów na dobę.

Lekarz może jednak rozpocząć leczenie od dawki 25 mikrogramów na dobę na podstawie wyników badań krwi.

- Po 2 do 4 tygodniach, lekarz może zmodyfikować dawkę.

Wielkość dawki leku Natpar jest różna dla różnych pacjentów. Pacjenci mogą potrzebować od 25 mikrogramów do 100 mikrogramów leku Natpar na dobę.

W trakcie stosowania leku Natpar lekarz może zalecić przyjmowanie innych leków, takich jak suplementy wapnia lub witamina D. Lekarz poinformuje pacjenta o dawkowaniu tych leków na dobę.

Jak używać wstrzykiwacza

Należy przeczytać „**Punkt 7. Instrukcja użycia**” w tej ulotce przed zastosowaniem wstrzykiwacza.

Nie stosować wstrzykiwacza, jeśli roztwór jest mętny lub zabarwiony lub jeśli zawiera widoczne cząstki.

Przed pierwszym użyciem wstrzykiwacza, lek należy zmieszać.

Po zmieszaniu leku, wstrzykiwacz Natpar jest gotowy do użycia, a lek jest gotowy do wstrzyknięcia podskórnego w udo. Następnego dnia wstrzyknięcie należy wykonać w drugie udo i kontynuować naprzemienne stosowanie w lewe i prawe udo.

Zdecydowanie zaleca się odnotowywanie nazwy i numeru serii leku podczas każdorazowego podania dawki leku Natpar, aby zachować informacje o zastosowanych seriach leku.

Jak długo stosować

Lek Natpar należy stosować tak długo, jak zaleci lekarz.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Natpar

Po przypadkowym podaniu więcej niż jednej dawki leku Natpar na dobę należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie zastosowania leku Natpar

Jeśli pacjent zapomniał przyjąć lek Natpar (lub nie mógł go wstrzyknąć o zwykłej porze), należy wykonać wstrzyknięcie jak najszybciej, jednak nie należy wstrzykiwać więcej niż jednej dawki w ciągu doby.

Następną dawkę leku Natpar należy zastosować następnego dnia o zwykłej porze. Jeśli wystąpią objawy małego stężenia wapnia we krwi, może być konieczne zastosowanie większej ilości suplementów wapnia, patrz punkt 4 - objawy.

Nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Natpar

Jeśli pacjent rozważa zaprzestanie stosowania leku Natpar, należy omówić to z lekarzem.

W razie jakiegokolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Podczas stosowania leku Natpar mogą wystąpić następujące potencjalnie ciężkie działania niepożądane:

- Bardzo często: duże stężenie wapnia we krwi, które może występować częściej na początku leczenia lekiem Natpar.
- Bardzo często: małe stężenie wapnia we krwi, które może występować częściej w przypadku nagłego zaprzestania leczenia lekiem Natpar.

Objawy związane z dużym lub małym stężeniem wapnia we krwi wyszczególniono poniżej. Jeśli u pacjenta pojawią się którekolwiek z tych działań niepożądanych, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Inne działania niepożądane obejmują:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- bóle głowy^{*,†}
- mrowienie i drętwienie skóry[†]
- biegunka^{*,†}
- nudności i wymioty^{*}
- ból stawów^{*}
- skurcze mięśni[†]

Często (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):

- nerwowość lub uczucie niepokoju[†]
- problemy ze snem (uczucie senności w ciągu dnia lub trudności z zasypianiem w nocy)^{*}
- szybkie lub nieregularne bicie serca^{*,†}
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi^{*}
- kaszel[†]
- ból brzucha^{*}
- drżenia lub skurcze mięśni[†]
- ból mięśni[†]
- ból szyi[†]
- ból ramion i nóg
- zwiększone stężenia wapnia w moczu^{*}
- zwiększone parcie na mocz[†]
- zmęczenie i brak energii^{*}
- ból w klatce piersiowej
- zaczerwienienie i ból w miejscu wstrzyknięcia
- pragnienie^{*}
- przeciwciała (wytwarzane przez układ odpornościowy) przeciwko lekowi Natpar
- w badaniach krwi lekarz może zaobserwować zmniejszone stężenie witaminy D i magnezu[†]

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- reakcje alergiczne (nadwrażliwość), jak: obrzęk twarzy, warg, ust lub języka; uczucie duszności; świąd; wysypka; pokrzywka
- drgawki (napady) spowodowane małym stężeniem wapnia we krwi[†]

*Te działania niepożądane mogą być związane z dużym stężeniem wapnia we krwi.

†Te działania niepożądane mogą być związane z małym stężeniem wapnia we krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Natpar

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na wkładzie i pudełku po: EXP.
Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przed zmieszaniem

- Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
- Nie zamrażać.
- Przechowywać wkład w pojemniku na wkład i w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po zmieszaniu

- Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
- Nie zamrażać.
- Przechowywać wstrzykiwacz zawierający zmieszany wkład szczelnie zamknięty, w celu ochrony przed światłem.
- Nie stosować tego leku przez okres dłuższy niż 14 dni po zmieszaniu.
- Nie stosować tego leku, jeśli był przechowywany w niewłaściwy sposób.
- Przed przymocowaniem nowej igły do wstrzykiwacza Natpar, sprawdzić, czy roztwór jest przezroczysty i bezbarwny. Często widoczne są małe pęcherzyki powietrza. Nie stosować tego leku, jeśli stał się mętny, zabarwiony lub jeśli zawiera widoczne cząstki.

Leków nie należy wyrzucać do domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Natpar

Substancją czynną jest parathormon (rDNA), który jest dostępny we wkładzie o 4 różnych mocach (każdy wkład zawiera 14 dawek):

Natpar 25 mikrogramów

Każda dawka zawiera 25 mikrogramów parathormonu (rDNA) w roztworze o objętości 71,4 mikrolitrów, po rekonstytucji.

Natpar 50 mikrogramów

Każda dawka zawiera 50 mikrogramów parathormonu (rDNA) w roztworze o objętości 71,4 mikrolitrów, po rekonstytucji.

Natpar 75 mikrogramów

Każda dawka zawiera 75 mikrogramów parathormonu (rDNA) w roztworze o objętości 71,4 mikrolitrów, po rekonstytucji.

Natpar 100 mikrogramów

Każda dawka zawiera 100 mikrogramów parathormonu (rDNA) w roztworze o objętości 71,4 mikrolitrów, po rekonstytucji.

Pozostałe składniki we wkładzie (dla wszystkich mocy) to:

Proszek zawiera:

- sodu chlorek
- mannitol
- kwas cytrynowy jednowodny
- sodu wodorotlenek (do regulacji pH)

Rozpuszczalnik zawiera:

- metakrezol
- woda do wstrzykiwań

Jak wygląda lek Natpar i co zawiera opakowanie

Każdy wkład leku Natpar zawiera lek w postaci proszku i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Wkład wykonany jest ze szkła i zamknięty gumowym uszczelnieniem. Wkład umieszczony jest w plastikowym pojemniku na wkład.

Lek Natpar dostępny jest w opakowaniach zawierających 2 wkłady umieszczone w pojemnikach.

Kolor opakowania/wkładu wskazuje na moc leku Natpar:

Natpar 25 mikrogramów/dawkę
Fioletowy wkład.

Natpar 50 mikrogramów/dawkę
Czerwony wkład.

Natpar 75 mikrogramów/dawkę
Szary wkład.

Natpar 100 mikrogramów/dawkę
Niebieski wkład.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Такедa 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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD

Τηλ: +357 22583333

a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Sverige

Takeda Pharma AB

Tel: 020 795 079

medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 3333 000 181

medinfoEMEA@takeda.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:

<http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

7. Instrukcja użycia

Te wskazówki zostały sporządzone, aby pomóc użytkownikowi w przygotowaniu, wstrzykiwaniu i przechowywaniu wstrzykiwacza Natpar.

Ta instrukcja podzielona jest na 5 etapów

Elementy wstrzykiwacza Natpar i lek Natpar
Przygotowanie i mieszanie leku Natpar
Przygotowanie wstrzykiwacza Natpar
Podawanie codziennej dawki
Jak przechowywać lek

Jeśli użytkownik potrzebuje pomocy w dowolnym momencie, należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarzką.

Można również skontaktować się z Takeda na medinfoEMEA@takeda.com.

Informacje ważne przed przygotowaniem leku Natpar

- NIE stosować wstrzykiwacza Natpar dopóki lekarz lub pielęgniarz nie zapozna pacjenta ze sposobem używania.
- Należy korzystać z tych instrukcji użycia za każdym razem podczas mieszania leku, przygotowywania wstrzykiwacza lub wstrzykiwania leku, aby nie pominąć żadnej czynności.
- Do wstrzykiwacza musi być mocowana codziennie nowa igła.
- Nowy wkład należy przygotowywać co 14 dni.
- NIE stosować tego leku, jeśli zauważy się, że stał się mętny, zabarwiony lub jeśli zawiera widoczne cząstki.
- Wstrzykiwacz należy zawsze przechowywać w lodówce (w temperaturze 2°C - 8°C).
- NIE zamrażać wkładu.
- NIE używać wkładu, który był zamrożony.
- Wkłady, które zostały zmieszane należy wyrzucić po 14 dniach.
- Należy przyjmować tylko jedną dawkę na dobę.
- Aby wyczyścić wstrzykiwacz Natpar, należy wytrzeć zewnętrzną część wstrzykiwacza wilgotną szmatką. NIE WOLNO zanurzać wstrzykiwacza w wodzie ani myć lub czyścić jakimkolwiek płynem.
- Zużyty wkład Natpar i zużyte igły należy wyrzucić zgodnie z instrukcjami otrzymanymi od lekarza, farmaceuty lub pielęgniarzki.
- Ze wstrzykiwacza Natpar można korzystać wielokrotnie przez okres do 2 lat.

Elementy wstrzykiwacza Natpar i lek Natpar

Elementy wstrzykiwacza Natpar

Części wstrzykiwacza Natpar

Uwaga: Osłonka tłoka (pusty wkład ochronny) chroni tłok w czasie transportu z fabryki. Osłonkę tłoka należy wyrzucić, kiedy pacjent jest gotowy do używania wstrzykiwacza.



Wkład z lekiem Natpar

Wkład Natpar zawiera proszek z lekiem i rozpuszczalnik do zmieszania z proszkiem. Proszek i rozpuszczalnik należy zmieszać we wkładzie przed użyciem wstrzykiwacza Natpar.

- Każdy wkład zawiera 14 dawek.
- Wskaźnik dawek pokazuje ile dawek pozostało we wkładzie.



Inne potrzebne przedmioty:

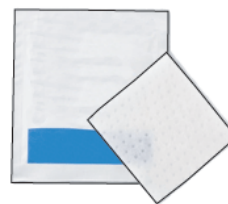
Uwaga: Waciki nasączone alkoholem, igły do wstrzykiwania i pojemnik odporny na przekłucie nie stanowią części opakowania.

Dzienniczek wymiany wkładów znajduje się w instrukcji użycia.

Medicine Cartridge Tracker	
Instructions: 1. Fill empty vials in the vials next to "Date Mixed" 2. Date when 1st vial has been taken in the "Discard On" section 3. Repeat of your medicine cartridge on the "Discard On" after used from that medicine with the cartridge	
Cartridge 1 Date Mixed: _____ Discard On: _____ (Please sign of month, 2 months later)	
Cartridge 2 Date Mixed: _____ Discard On: _____ (Please sign of month, 2 months later)	

**Dzienniczek
wymiany wkładów**

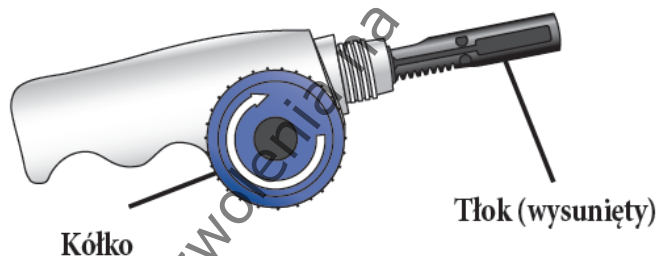
Miejsce wstrzyknięcia
oczyścić wacikiem
nasączonym
alkoholem



Igła jednorazowego użytku (rysunek złożeniowy igły)



Urządzenie mieszające



Przygotowanie i mieszanie leku Natpar

Przed użyciem lek Natpar należy mieszać. Po zmieszaniu leku można go zastosować do maksymalnie 14 wstrzyknięć (14 dawek).

Jeśli pacjent po raz pierwszy samodzielnie używa leku Natpar, lekarz lub pielęgniarka pokaże, jak należy mieszać wkład Natpar.

1. Przed przygotowaniem dawki leku do wstrzyknięcia, należy wyjąć wkład Natpar z lodówki.

Uwaga: Wkład należy cały czas przechowywać w lodówce, z wyjątkiem czasu przygotowywania i wstrzykiwania leku.

- Umyć i osuszyć ręce.
- Przygotować potrzebne przedmioty, w tym:
 - urządzenie mieszające
 - nowy wkład Natpar z lodówki
 - nową igłę jednorazowego użytku do wstrzykiwacza
 - pojemnik odporny na przekłucie
 - ołówek lub długopis, aby zapisać datę zmieszania wkładu
 - dzienniczek wymiany wkładów (znajdujący się w tej instrukcji użycia)
 - wstrzykiwacz Natpar do wstrzyknięcia leku
 - tę instrukcję użycia



2. Wpisać datę w dzienniczku wymiany wkładów.

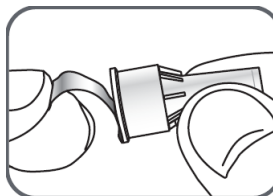
Dzienniczek wymiany wkładów

Instrukcje:

- Wpisać dzisiejszą datę w polu „Data zmieszania“.
- Wpisać datę przypadającą za 14 dni od dnia dzisiejszego w polu „Wyrzucić dnia“ (ten sam dzień tygodnia 2 tygodnie później).
- Wyrzucić wkład w dniu wpisanym w polu „Wyrzucić dnia“, nawet jeśli we wkładzie pozostał lek. **Nie** używać wkładu w dniu wpisanym w polu „Wyrzucić dnia“.
- Igła do wstrzykiwacza **musi** być zamocowana, aby można było mieszać nowy wkład.

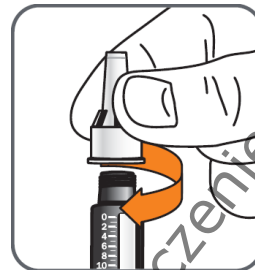
Wkład 1	
Data zmieszania:	___/___/___
Wyrzucić dnia:	___/___/___ (ten sam dzień tygodnia 2 tygodnie później)
Wkład 2	
Data zmieszania:	___/___/___
Wyrzucić dnia:	___/___/___ (ten sam dzień tygodnia 2 tygodnie później)

3. Zdjąć papierową osłonkę z nakładki zabezpieczającej igłę.

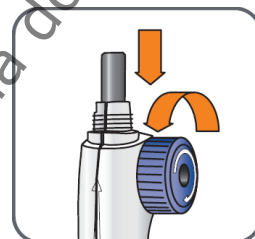


4. **Nakręcić igłę do wstrzykiwacza na wkład w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara.**

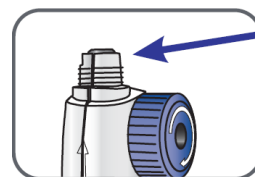
- Upewnić się, że igła wstrzykiwacza jest zamocowana prosto i ściśle przylega do wkładu (szersza krawędź nakładki zabezpieczającej igłę musi zetknąć się z „kołnierzem” wkładu).
- **Nie** zdejmować nakładki lub osłonki zabezpieczającej igłę, aż do momentu, kiedy pacjent będzie gotowy do podania leku.



5. Przekręcić kółko urządzenia mieszającego w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara, aby opuścić tłok, jeśli nie został on opuszczony wcześniej.

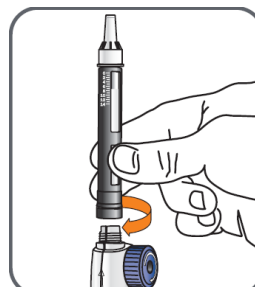


- Upewnić się, że tłok w urządzeniu mieszającym wygląda tak, jak pokazano to na rysunku (jest całkowicie schowany).



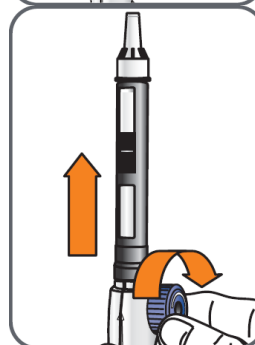
6. Nakręcić wkład Natpar na urządzenie mieszające w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara.

- Igła do wstrzykiwacza musi być mocno zamocowana.

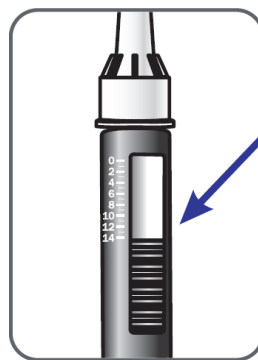


7. **Trzymać nakładkę zabezpieczającą igłę skierowaną do góry i powoli przekręcać kółko w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara, aż do momentu, gdy korki we wkładzie przestaną się przesuwac i kółko przekręca się bez oporu.**

- Trzymać igłę skierowaną do góry.
- **NIE** trzymać urządzenia mieszającego pochylonego pod kątem.

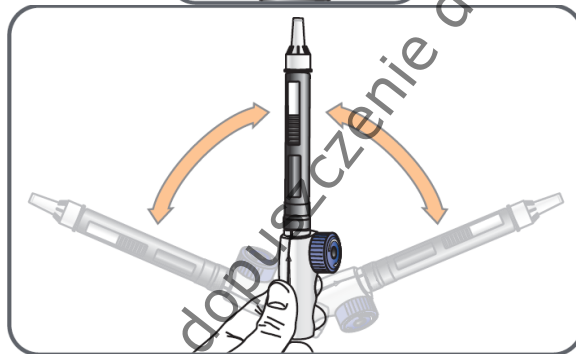


8. Upewnić się, że korki wyglądają, jak pokazano na rysunku i pozostają blisko siebie.



9. Trzymać urządzenie mieszające z zamocowanym wkładem igłą skierowaną do góry i **delikatnie** przechylać wkład z boku na bok (w pozycji, jak od godziny 9 do godziny 3 na zegarze) około 10 razy, aby **rozpuścić proszek** znajdujący się we wkładzie.

- **NIE wstrząsać wkładem.**
- Upewnić się, że igła skierowana jest do góry.
- Odłożyć urządzenie mieszające z zamocowanym wkładem na bok i odczekać 5 minut, aby umożliwić całkowite rozpuszczenie się proszku.

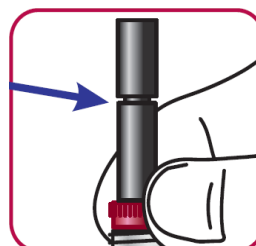
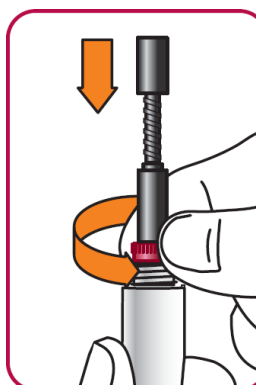
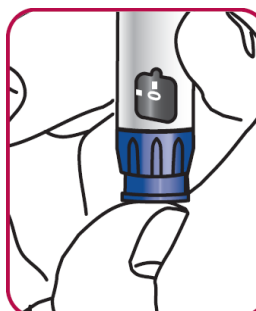
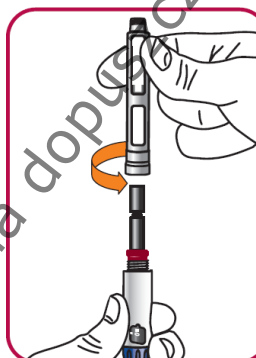
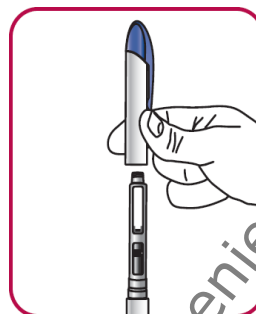


Sprawdzić roztwór przed **podaniem każdej dawki dobowej**. **Nie stosować tego leku**, jeśli po 5 minutach roztwór jest mętny, zawiera widoczne cząstki lub nie jest bezbarwny. **Należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.** Mogą być widoczne małe pęcherzyki powietrza.

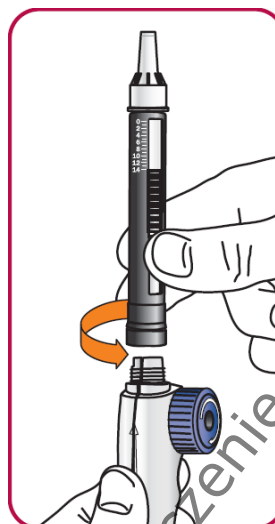
Przygotowanie wstrzykiwacza Natpar

Wstrzykiwacz Natpar należy przygotowywać **jeden raz** co 14 dni.

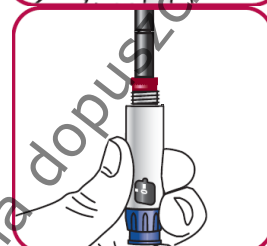
1. Chwycić wstrzykiwacz i zdjąć nasadkę. Zachować nasadkę na później.
2. Odkręcić osłonkę tłoka (**wkład ochronny**) lub pusty wkład w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara i wrzucić do pojemnika odpornego na przekłucie.
3. Wecisnąć przycisk do wstrzykiwań. Cyfra „0” powinna pojawić się obok wycięcia w okienku dawkowania. Jeśli cyfra „0” nie pojawi się obok wycięcia, przyciskać przycisk do wstrzykiwań do momentu jej pojawienia się.
4. Opuścić tłok. Jeśli tłok jest wyciągnięty, przekręcać ciemnoczerwony pierścień w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara, aby go opuścić. Nie dokręcać pierścienia zbyt mocno.
5. Sprawdzić tłok. Jeśli tłok został opuszczony prawidłowo będzie widoczna niewielka przestrzeń.



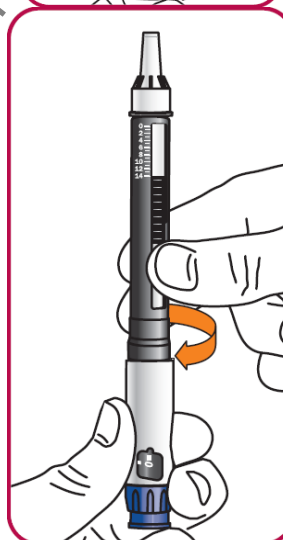
6. Odkręcić wkład od urządzenia mieszającego w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara i odłożyć urządzenie mieszające na bok.



7. Zamocować wkład na wstrzykiwaczu. Chwycić korpus wstrzykiwacza i trzymać tłokiem skierowanym do góry.

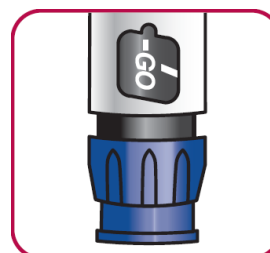


8. Trzymać nakładkę zabezpieczającą igłę skierowaną do góry i nakręcać wkład na wstrzykiwacz w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara do momentu, gdy pomiędzy wkładem a wstrzykiwaczem nie będzie wolnej przestrzeni.

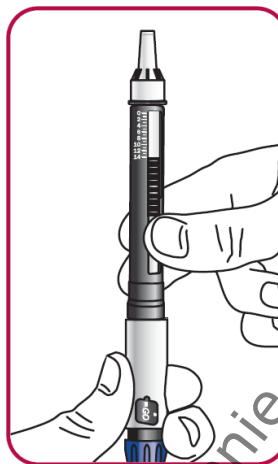


9. **Przygotowanie wstrzykiwacza Natpar do pierwszego użycia**

Przekręcać pokrętko dawkowania w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara do momentu pojawienia się napisu „GO” (gotowy) obok wycięcia w okienku dawkowania.

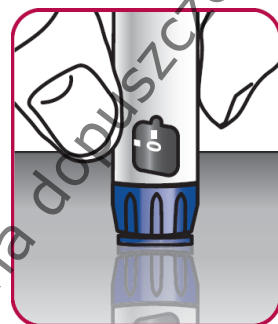


10. Trzymać wstrzykiwacz nakładką zabezpieczającą igłę skierowaną do góry.



11. Wcisnąć przycisk do wstrzykiwań o płaską powierzchnię, np. blat stołu, aż cyfra „0” pojawi się obok wycięcia w okienku dawkowania.

- W czasie wykonywania tej czynności na igłę może pojawić się 1 lub 2 krople płynu.
- **Nie** zdejmować wkładu z wstrzykiwacza aż upłynie termin wpisany w polu „Wyrzucić dnia” lub do momentu, kiedy wkład jest pusty.
- Wstrzykiwacz należy przygotowywać do użycia tylko 1 raz po każdym zamocowaniu nowego wkładu.



Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Podawanie codziennej dawki

UWAGA: Jeśli mieszanie leku i przygotowanie wstrzykiwacza zostało przed chwilą zakończone i zamocowana jest igła do wstrzykiwacza, należy przejść do części „Przed wstrzyknięciem codziennej dawki” (punkt 6 w tej części), aby uzyskać instrukcje dotyczące wykonania wstrzyknięcia przy pomocy wstrzykiwacza Natpar.

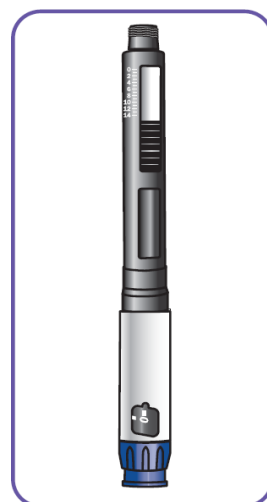
Jeśli użytkownik potrzebuje pomocy w dowolnym momencie, należy skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką.

1. Umyć i osuszyć ręce.
2. Przygotować potrzebne przedmioty, w tym:
 - wstrzykiwacz Natpar z lodówki
 - nową igłę jednorazowego użytku do wstrzykiwacza
 - pojemnik odporny na przekłucie
 - wacik nasączony alkoholem

Uwaga: Wstrzykiwacz zawierający zmieszany wkład, należy cały czas przechowywać w lodówce, z wyjątkiem czasu przygotowywania i wstrzykiwania leku.

3. **Sprawdzić wkład.**

Zdjąć nasadkę ze wstrzykiwacza Natpar. Zmieszany wkład powinien być wewnątrz.



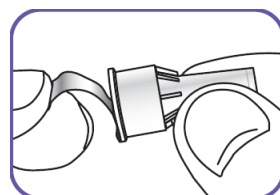
4. Przed zamocowaniem nowej igły do wstrzykiwacza, należy sprawdzić:
 - czy roztwór jest przezroczysty, **bezbarwny** i pozbawiony widocznych cząstek. Mogą być widoczne małe pęcherzyki powietrza.
Nie stosować tego leku, jeśli płyn nie jest przezroczysty, nie jest bezbarwny i jeśli widoczne są cząstki. **Należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.**

Nowy wstrzykiwacz należy przygotować jeśli:

- we wstrzykiwaczu nie ma więcej dawek (licznik dawek wskazuje **0**)
lub
- upłynął termin wpisany w polu „Wyrzucić dnia” (patrz Dzienniczek stosowania leku).

5. Mocowanie nowej igły.

- Zdjąć papierową osłonkę z nakładki zabezpieczającej igłę.
- Trzymać mocno skierowany do góry wstrzykiwacz Natpar.



- Trzymając nakładkę zabezpieczającą igłę ustawioną prosto, nakręcić ją mocno na wkład zgodnie z ruchem wskazówek zegara (szersza krawędź nakładki zabezpieczającej igłę musi zetknąć się z „kołnierzem” wkładu).
- Nie zdejmować nakładki zabezpieczającej igłę.



6. **Przed wstrzyknięciem codziennej dawki**

- NIE używać wkładu, który był zamrożony.
- Wyrzucić wszystkie zmieszane wkłady, jeśli upłynął termin wpisany w polu „Wyrzucić dnia” (patrz Dzienniczek stosowania leku).

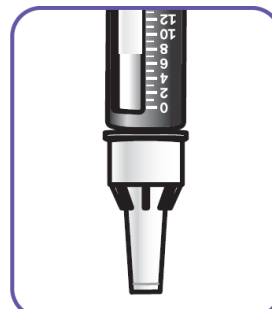
7. Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia na udzie przy pomocy wacika nasączonego alkoholem. Wstrzykiwać naprzemiennie w prawe i lewe udo każdego dnia.



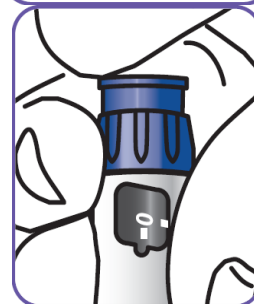
Upewnić się, że nakładka zabezpieczająca igłę skierowana jest w dół przez cały czas wykonywania czynności opisanych w punktach 8 do 17.

8. Trzymać wstrzykiwacz Natpar igłą skierowaną prosto w dół.

- Trzymać igłę skierowaną do dołu aż do zakończenia wykonywania wstrzyknięcia.



9. Trzymać wstrzykiwacz tak, aby widoczne było okienko dawkowania.



10. Przekręcać pokrętło dawkowania do momentu pojawienia się napisu „GO” (gotowy) obok wycięcia w okienku dawkowania. **Nie** przekręcać pokrętła dawkowania poza napis „GO”.



- **Jeśli pokrętło dawkowania przekręca się z trudem**, we wkładzie może nie być wystarczającej ilości płynu. Sprawdzić **wskaźnik dawek** na wkładzie, aby określić, czy pozostały w nim jakieś dawki lub sprawdzić datę „**Wyrzucić dnia**” w **dzienniczku wymiany wkładów**, aby określić, czy upłynął okres 14 dni.

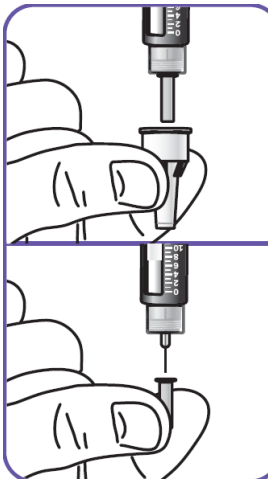
11. Delikatnie postukać we wkład 3 **do 5** razy. Spowoduje to przesunięcie się pęcherzyków powietrza z daleka od igły.



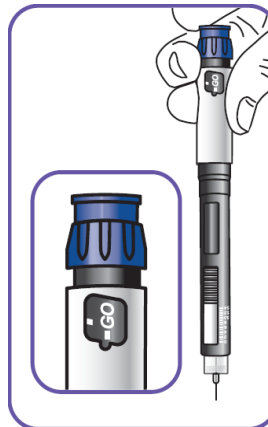
12. **Przygotować igłę na wstrzykiwaczu do wstrzyknięcia leku.**

Nie przekręcając

- ściągnąć prostym ruchem nakładkę zabezpieczającą igłę i odłożyć ją na bok.
- Następnie ściągnąć osłonkę igły i wyrzucić.



13. Trzymać wstrzykiwacz igłą skierowaną do dołu tak, aby widoczny był napis „GO” w okienku dawkowania.

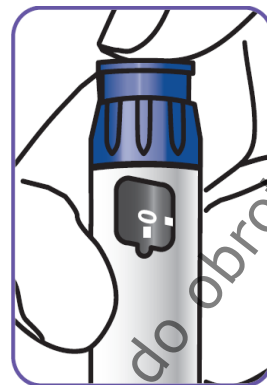


14. Uważnie przeczytać punkty 15, 16 i 17 **przed** wstrzyknięciem leku.

15. Wprowadzić całą igłę w udo (można chwycić za fałd skóry, jeśli zostało to zalecone przez lekarza lub pielęgniarkę). Upewnić się, że napis „GO” w okienku dawkowania jest widoczny.



16. Wcisnąć przycisk do wstrzykiwań, aż cyfra „0” pojawi się obok wycięcia w okienku dawkowania. Pacjent powinien zobaczyć i poczuć, jak pokrętko dawkowania powraca do pozycji „0”. **Policzyć powoli do 10.**



Ważne informacje dotyczące wstrzykiwania:

Aby uniknąć wstrzyknięcia niepełnej dawki, należy przytrzymać wprowadzoną w skórę igłę przez 10 sekund PO wciśnięciu przycisku do wstrzykiwań.

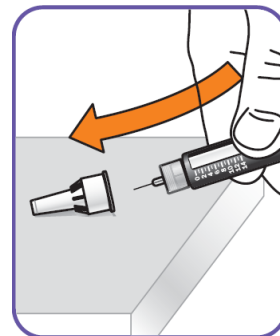


17. Wyciągnąć igłę prosto ze skóry uda.

- W czasie wykonywania tej czynności na igłę może pojawić się 1 lub 2 krople płynu.
- Jeśli pacjent uważa, że nie została podana pełna dawka, nie należy przyjmować kolejnej dawki. Należy skontaktować się z lekarzem. Może być konieczne podanie wapnia lub witaminy D.

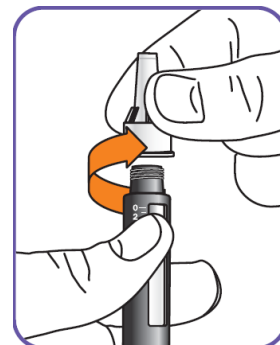
18. Ostrożnie nałożyć dużą nakładkę zabezpieczającą na odsłoniętą igłę poprzez zagarnięcie nakładki igłą.

- Upewnić się, że nakładka zabezpieczająca jest całkowicie nałożona na igłę.



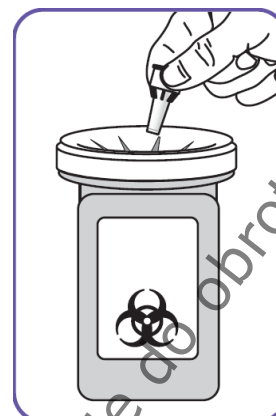
19. Przytrzymując wkład, odkręcić nakładkę zabezpieczającą igłę (z igłą do wstrzykiwacza w środku) w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.

- Nie dzielić swojego wstrzykiwacza lub igieł do wstrzykiwacza z innymi osobami. Może to spowodować u nich zakażenie lub spowodować zakażenie u pacjenta.



20. Wyrzucić zużytą igłę do pojemnika odpornego na przekłucie.

Zapytać lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę o informacje na temat właściwego wyrzucania zapelnionego pojemnika odpornego na przekłucie.



21. Nałożyć nasadkę na wstrzykiwacz.

- Wkład musi być zamocowany na wstrzykiwaczu przed nałożeniem nasadki na wstrzykiwacz.
- Ustawić równo klips na nasadce i korpus wstrzykiwacza.
- Docisnąć nakładkę i wstrzykiwacz aż usłyszysz się kliknięcie.



22. Włożyć wstrzykiwacz Natpar do lodówki.

Jak przechowywać lek

Wkłady Natpar i wstrzykiwacz z zamocowanym zmieszanym wkładem należy zawsze przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

- **NIE** zamrażać wkładu.
- **NIE** używać wkładu, który był zamrożony.
- Wkłady, które zostały zmieszane należy wyrzucić po 14 dniach.