

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Natpar 25 microgramas/dose pó e solvente para solução injetável
Natpar 50 microgramas/dose pó e solvente para solução injetável
Natpar 75 microgramas/dose pó e solvente para solução injetável
Natpar 100 microgramas/dose pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Natpar 25 microgramas

Cada dose contém 25 microgramas de hormona paratiroideia (ADNr)* em 71,4 microlitros de solução após reconstituição.

Cada cartucho contém 350 microgramas de hormona paratiroideia (ADNr).

Natpar 50 microgramas

Cada dose contém 50 microgramas de hormona paratiroideia (ADNr)* em 71,4 microlitros de solução após reconstituição.

Cada cartucho contém 700 microgramas de hormona paratiroideia (ADNr).

Natpar 75 microgramas

Cada dose contém 75 microgramas de hormona paratiroideia (ADNr)* em 71,4 microlitros de solução após reconstituição.

Cada cartucho contém 1 050 microgramas de hormona paratiroideia (ADNr).

Natpar 100 microgramas

Cada dose contém 100 microgramas de hormona paratiroideia (ADNr)* em 71,4 microlitros de solução após reconstituição.

Cada cartucho contém 1 400 microgramas de hormona paratiroideia (ADNr).

*A hormona paratiroideia (ADNr), produzida em *E. coli* com recurso a tecnologia de ADN recombinante, é idêntica à sequência de 84 aminoácidos da hormona paratiroideia humana endógena.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada dose contém 0,32 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

O pó é branco e o solvente é uma solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Natpar é indicado como tratamento adjuvante de doentes adultos com hipoparatiroidismo crónico que não estejam adequadamente controlados apenas com a terapêutica padrão.

4.2 Posologia e modo de administração

Geral

O tratamento deve ser supervisionado por um médico ou outro profissional de saúde qualificado, com experiência no tratamento de doentes com hipoparatiroidismo.

O objetivo do tratamento com Natpar é atingir o controlo calcémico e reduzir os sintomas (ver também secção 4.4). A otimização de parâmetros do metabolismo fosfocálcico deve estar em conformidade com as orientações terapêuticas atuais para o tratamento do hipoparatiroidismo.

Antes do início e durante o tratamento com Natpar:

- Confirmar se as reservas de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] são suficientes.
- Confirmar se o nível de magnésio sérico se encontra no intervalo de referência.

Posologia

Iniciação de Natpar

1. Iniciar o tratamento com 50 microgramas, uma vez ao dia, sob a forma de injeção subcutânea na coxa (alternar a coxa todos os dias). Se o cálcio sérico pré-dose for $>2,25$ mmol/l, pode ser considerada uma dose inicial de 25 microgramas.
2. Nos doentes que utilizam vitamina D ativa, reduzir a dose de vitamina D ativa em 50%, se o cálcio sérico pré-dose for superior a 1,87 mmol/l.
3. Nos doentes que utilizam suplementos de cálcio, manter a dose do suplemento de cálcio.
4. Medir a concentração do cálcio sérico pré-dose no espaço de 2 a 5 dias. Se o cálcio sérico pré-dose for inferior a 1,87 mmol/l ou superior a 2,55 mmol/l, esta medição deve ser repetida no dia seguinte.
5. Ajustar a dose de vitamina D ativa ou suplemento de cálcio, ou ambos, com base no valor do cálcio sérico e na avaliação clínica (isto é, sinais e sintomas de hipocalcemia ou hipercalcemia). Os ajustes sugeridos para Natpar, para a vitamina D ativa e para o suplemento de cálcio, com base nos níveis de cálcio sérico, são fornecidos abaixo:

Cálcio sérico pré-dose	Primeiro ajuste	Segundo ajuste	Terceiro ajuste
	Natpar	Formas ativas de vitamina D	Suplemento de cálcio
Acima do limite superior do normal (LSN) (2,55 mmol/l)*	Considerar a redução ou suspensão de Natpar e reavaliar através da medição do cálcio sérico	Reduzir ou descontinuar**	Reduzir
Superior a 2,25 mmol/l e abaixo do limite superior do normal (2,55 mmol/l)*	Considerar a redução	Reduzir ou descontinuar**	Sem alteração, ou reduzir se a vitamina D ativa já tiver sido descontinuada antes desta fase de titulação
Inferior ou igual a 2,25 mmol/l e acima de 2 mmol/l	Sem alteração	Sem alteração	Sem alteração
Inferior a 2 mmol/l	Considerar um aumento após, pelo menos, 2-4 semanas com uma dose estável	Aumentar	Aumentar

*O valor de LSN pode variar consoante o laboratório

**Descontinuar em doentes que estejam a receber a dose mais baixa disponível

6. Repetir os passos 4 e 5 até a concentração alvo de cálcio sérico pré-dose se situar no intervalo normal de 2,0 – 2,25 mmol/l, a vitamina D ativa tiver sido descontinuada e a suplementação de cálcio for suficiente para satisfazer as necessidades diárias.

Ajustes posológicos de Natpar após o período de iniciação

A concentração de cálcio sérico deve ser monitorizada durante a titulação (ver secção 4.4).

A dose de Natpar pode ser elevada com aumentos de 25 microgramas, aproximadamente a cada 2 a 4 semanas, até uma dose diária máxima de 100 microgramas. A titulação decrescente, até um mínimo de 25 microgramas, pode ocorrer a qualquer altura.

É recomendado medir o cálcio sérico corrigido com albumina 8 - 12 horas após a administração de Natpar. Se o cálcio sérico pós-dose for >LSN, reduz-se primeiramente a vitamina D ativa e suplementos de cálcio e monitoriza-se o progresso. As medições do cálcio sérico pré- e pós-dose devem ser repetidas para se confirmar se estão dentro de um intervalo aceitável, antes de considerar a titulação para uma dose mais elevada de Natpar. Se o cálcio sérico pós-dose permanecer >LSN, a suplementação de cálcio oral deve ser reduzida ainda mais ou descontinuada (ver também a tabela de ajustes em *Iniciação de Natpar*).

Com qualquer nível posológico de Natpar, se o cálcio sérico corrigido com albumina pós-dose exceder o LSN e todas as administrações de vitamina D ativa e cálcio oral tiverem sido suspensas, ou se houver sintomas sugestivos da presença de hipercalcemia, a dose de Natpar deve ser reduzida (ver secção 4.4).

Dose esquecida

No caso de uma dose esquecida, Natpar tem de ser administrado assim que for possível e devem ser tomadas fontes exógenas adicionais de cálcio e/ou vitamina D ativa, com base nos sintomas de hipocalcemia.

Interrupção ou descontinuação do tratamento

A interrupção ou descontinuação abrupta de Natpar pode resultar em hipocalcemia grave. A descontinuação temporária ou permanente do tratamento com Natpar tem de ser acompanhada pela monitorização dos níveis de cálcio sérico e pelo ajuste, se necessário, do cálcio e/ou vitamina D ativa exógenos (ver secção 4.4).

Populações especiais

Idosos

Ver secção 5.2.

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina 30 a 80 ml/min). Não existem dados disponíveis de doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (pontuação total de 7 a 9 na escala Child-Pugh). Não existem quaisquer dados disponíveis de doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.4).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Natpar em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Natpar é adequado para autoadministração. Os doentes têm de receber formação do médico prescriptor ou enfermeiro sobre as técnicas de injeção adequadas, em particular no início da utilização.

Cada dose tem de ser administrada como injeção subcutânea uma vez ao dia, em coxas alternadas.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração e para utilização da caneta injetora, ver secção 6.6 e as instruções incluídas no folheto informativo.

Natpar não pode ser administrado por via intravenosa ou intramuscular.

4.3 Contraindicações

Natpar é contraindicado em doentes:

- com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- que estejam a receber ou tenham recebido anteriormente radioterapia óssea.
- com neoplasias malignas do esqueleto ou metástases ósseas
- que tenham um risco basal acrescido de osteossarcoma, tais como os doentes com doença óssea de Paget ou doenças hereditárias
- com aumentos inexplicados da fosfatase alcalina específica do osso
- com pseudohipoparatiroidismo.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Identificação

Para melhorar a identificação dos produtos medicinais biológicos, o nome e o número de lote do produto administrado devem ser claramente registados

O objetivo do tratamento com Natpar é obter uma concentração de cálcio sérico pré-dose de 2,0–2,25 mmol/l e uma concentração de cálcio sérico 8 h – 12 h pós-dose <2,55 mmol/l.

Monitorização dos doentes durante o tratamento

Os níveis de cálcio sérico pré-dose e, em alguns casos, pós-dose têm de ser monitorizados durante o tratamento com Natpar (ver secção 4.2). Num estudo clínico multicêntrico, os valores de cálcio sérico corrigidos para a albumina (CSCA) 6 h - 10 h pós-dose foram, em média, 0,25 mmol/l mais elevados do que os valores pré-dose, com um aumento máximo observado de 0,7 mmol/l. Pode ser necessária a redução das doses de cálcio, vitamina D ou Natpar, se for observada hipercalcemia pós-dose, mesmo que as concentrações de cálcio pré-dose sejam aceitáveis (ver secção 4.2).

Hipercalcemia

Foi notificada hipercalcemia em ensaios clínicos com Natpar. Ocorreu frequentemente hipercalcemia no período de titulação, durante o qual as doses de cálcio oral, vitamina D ativa e Natpar estavam a ser ajustadas. A hipercalcemia pode ser minimizada, seguindo a posologia recomendada, a informação de monitorização e questionando os doentes sobre quaisquer sintomas de hipercalcemia. Se ocorrer uma hipercalcemia grave (>3,0 mmol/l ou acima do limite superior do normal com sintomas), deve considerar-se a hidratação e a interrupção temporária de Natpar, do cálcio e da vitamina D ativa até o cálcio sérico regressar ao intervalo normal. A seguir, considere o reinício de Natpar, do cálcio e da vitamina D ativa com doses mais baixas (ver secções 4.2 e 4.8).

Hipocalcemia

Foi notificada hipocalcemia, uma manifestação clínica frequente de hipoparatiroidismo, em ensaios clínicos realizados com Natpar. A maioria dos acontecimentos hipocalcémicos que ocorreram nos ensaios clínicos foi de gravidade ligeira a moderada. Foi notificada hipocalcemia sintomática, incluindo acontecimentos resultantes em convulsões, no período pós-comercialização, em doentes tratados com Natpar. O risco de hipocalcemia grave é mais elevado após suspensão, esquecimento da dose ou descontinuação repentina do tratamento com Natpar, mas pode ocorrer em qualquer momento. A descontinuação temporária ou permanente do tratamento com Natpar tem de ser acompanhada pela monitorização dos níveis de cálcio sérico e aumento do cálcio e/ou vitamina D ativa exógenos, conforme necessário. A hipocalcemia pode ser minimizada, seguindo a posologia recomendada, a

informação de monitorização e questionando os doentes sobre quaisquer sintomas de hipocalcemia (ver secções 4.2 e 4.8).

Utilização concomitante de glicosídeos cardíacos

A hipercalcemia de qualquer causa pode predispor para a toxicidade dos digitálicos. Em doentes que utilizem concomitantemente Natpar com glicosídeos cardíacos (como a digoxina ou digitoxina), é necessário monitorizar os níveis de cálcio sérico e dos glicosídeos cardíacos, assim como os doentes para detetar sinais e sintomas de toxicidade dos digitálicos (ver secção 4.5).

Doença renal ou hepática grave

Natpar deve ser utilizado com precaução em doentes com doença renal ou hepática grave, porque não foram avaliados em ensaios clínicos.

Utilização em jovens adultos

Natpar deve ser utilizado com precaução em doentes adultos jovens com epífises abertas, visto que estes doentes podem ter um risco acrescido de osteossarcoma (ver secção 4.3).

Utilização em doentes idosos

Os estudos clínicos de Natpar não incluíram números suficientes de indivíduos com 65 anos ou mais de idade para determinar se a resposta nestes indivíduos é diferente da resposta em indivíduos mais novos.

Taquifilaxia

O efeito do Natpar que faz aumentar o cálcio pode diminuir com o decorrer do tempo em alguns doentes. A resposta da concentração de cálcio sérica à administração de Natpar deve ser monitorizada periodicamente para detetar isto e o diagnóstico de taquifilaxia deve ser considerado.

Se a concentração sérica de 25-hidroxivitamina D for baixa, uma suplementação adequada pode restaurar a resposta do cálcio sérico ao Natpar (ver secção 4.2).

Urolitíase

Natpar não foi estudado em doentes com urolitíase. Natpar deverá ser usado com precaução em doentes com urolitíase ativa ou recente devido ao potencial para exacerbar esta condição.

Hipersensibilidade

Houve notificações pós-comercialização de reações de hipersensibilidade em doentes tratados com Natpar. As reações de hipersensibilidade podem incluir anafilaxia, dispneia, angioedema, urticária, erupção cutânea, etc. Se ocorrerem sinais ou sintomas de uma reação de hipersensibilidade grave, o tratamento com Natpar deve ser descontinuado, e a reação de hipersensibilidade deve ser tratada de acordo com o padrão de tratamento. Os doentes devem ser monitorizados até à resolução dos sinais e sintomas (ver secções 4.3 e 4.8). Caso o Natpar seja descontinuado, monitorize para detetar a ocorrência de hipocalcemia, se necessário (ver secção 4.2).

Conteúdo em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os efeitos inotrópicos dos glicosídeos cardíacos são afetados pelos níveis de cálcio sérico. A utilização concomitante de Natpar e glicosídeos cardíacos (como por exemplo, a digoxina ou digitoxina) pode predispor os doentes para a toxicidade dos digitálicos, se ocorrer hipercalcemia. Não foi realizado qualquer estudo de interação medicamentosa com glicosídeos cardíacos e Natpar (ver secção 4.4).

Para qualquer fármaco que afete os níveis de cálcio sérico (por exemplo, lítio, tiazidas), os níveis de cálcio sérico dos doentes devem ser monitorizados.

A coadministração de ácido alendróico e Natpar pode levar a uma redução no efeito poupador do cálcio, o qual pode interferir com a normalização do cálcio sérico. Não é recomendada a utilização concomitante de Natpar com bifosfonatos.

Natpar é uma proteína que não é metabolizada nem inibe as enzimas microsossomais hepáticas envolvidas na metabolização de fármacos (como por exemplo, as isoenzimas do citocromo P450). Natpar não se liga às proteínas e possui um reduzido volume de distribuição.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de Natpar em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Não pode ser excluído qualquer risco para a mulher grávida ou feto em desenvolvimento. Tem que ser tomada uma decisão sobre o início ou descontinuação da terapêutica com Natpar durante a gravidez, tendo em conta os riscos conhecidos da terapêutica *versus* o benefício para a mulher.

Amamentação

Desconhece-se se Natpar é excretado no leite humano.

Os dados farmacológicos disponíveis em animais mostraram a excreção de Natpar no leite (ver secção 5.3).

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com Natpar, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem quaisquer dados sobre os efeitos de Natpar na fertilidade humana. Os dados de ensaios em animais não indicam qualquer compromisso da fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Natpar sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Como os sintomas neurológicos podem ser um sinal de hipoparatiroidismo não controlado, os doentes com perturbações cognitivas ou de atenção devem ser aconselhados a evitar a condução ou a utilização de máquinas até ao desaparecimento dos sintomas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes nos doentes tratados com Natpar foram hipercalcemia, hipocalcemia e as suas manifestações clínicas associadas, incluindo cefaleia, diarreia, vómitos, parestesia, hipostesia e hipercalcúria. Nos estudos clínicos, estas reações foram geralmente ligeiras a moderadas em gravidade e transitórias, e foram tratadas com ajustes posológicos de Natpar, do cálcio e/ou da vitamina D ativa (ver secções 4.4 e 5.1).

Lista de reações adversas em tabela

As reações adversas dos doentes tratados com Natpar, no estudo controlado com placebo e no período pós-comercialização, estão listadas abaixo, de acordo com as classes de sistemas de órgãos e frequência da base de dados MedDRA. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Todas as reações adversas identificadas no período pós-comercialização estão em *itálico*.

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100, <1/10)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sistema imunitário			<i>Reações de hipersensibilidade, (dispneia, angioedema, urticária, erupção cutânea)</i>
Doenças do metabolismo e da nutrição	hipercalcemia, hipocalcemia	hipomagnesemia [†] , tetania [†]	
Perturbações do foro - psiquiátrico		ansiedade [†] , insónia*	
Doenças do sistema nervoso	cefaleia* [†] , hipoestesia [†] , parastesia [†]	sonolência*	
Cardiopatias		palpitações* [†]	
Vasculopatias		hipertensão*	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		tosse [†]	
Doenças gastrointestinais	diarreia* [†] , náuseas*, vômitos*	dor abdominal alta*	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	artralgia*, espasmos musculares [†]	contração muscular [†] , dor musculoesquelética [†] , mialgia [†] , dor cervical [†] , dor nas extremidades	
Doenças renais e urinárias		hipercalcúria*, polaquiúria [†]	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		astenia*, dor torácica [†] , fadiga, reações no local da injeção, sede*	
Exames complementares de diagnóstico		anticorpos positivos anti-PTH (hormona paratiroideia), 25-hidroxicoilecalciferol diminuído no sangue [†] , vitamina D diminuída	

*Sinais e sintomas potencialmente associados a hipercalcemia que foram observados nos ensaios clínicos.

[†]Sinais e sintomas potencialmente associados a hipocalcemia que foram observados nos ensaios clínicos.

Descrição de reações adversas selecionadas

Foram frequentemente detetadas hipercalcemia e hipocalcemia durante o período de titulação da dose. O risco de hipocalcemia grave foi mais elevado após a retirada de Natpar. No período pós-comercialização, foram notificados casos de hipocalcemia que resultaram em convulsões (ver secção 4.4).

Reações no local da injeção

No estudo controlado com placebo, 9,5% (8/84) dos doentes tratados com Natpar e 15% (6/40) dos doentes tratados com placebo tiveram uma reação no local da injeção, sendo que todas foram ligeiras ou moderadas em termos de gravidade.

Imunogenicidade

Consistente com as propriedades potencialmente imunogénicas dos medicamentos contendo peptídeos, a administração de Natpar pode despoletar o desenvolvimento de anticorpos. No estudo controlado com placebo, realizado em adultos com hipoparatiroidismo, a incidência de anticorpos anti-hormona paratiroideia (PTH) foi de 8,8% (3/34) e de 5,9% (1/17) em doentes que receberam a administração subcutânea de 50 a 100 microgramas de Natpar ou de placebo, uma vez por dia, durante 24 semanas, respetivamente.

Em todos os estudos clínicos realizados em doentes com hipoparatiroidismo, após tratamento com Natpar até 7,4 anos, a taxa de incidência de imunogenicidade foi 16/87 (18,4%) e não pareceu aumentar com o tempo. Estes 16 doentes tiveram baixo título de anticorpos anti-PTH e, destes, 12 tornaram-se subsequentemente negativos a anticorpos. A aparente natureza transitória dos anticorpos à PTH deve-se provavelmente ao baixo título. Dois destes doentes tiveram anticorpos com atividade neutralizadora; estes doentes mantiveram uma resposta clínica sem qualquer evidência de reações adversas relacionadas com a imunidade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem pode causar hipercalcemia, cujos sintomas podem incluir palpitações cardíacas, alterações no ECG, hipotensão, náuseas, vômitos, tonturas e cefaleias. A hipercalcemia grave pode ser uma condição potencialmente fatal, que exige cuidados médicos urgentes e uma monitorização cuidadosa (ver secção 4.4).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Homeostasia do cálcio, hormonas paratiroideias e análogos, código ATC: H05AA03

Mecanismo de ação

A hormona paratiroideia endógena (PTH) é segregada pelas glândulas paratiroideias como um polipeptídeo de 84 aminoácidos. A PTH exerce a sua ação através dos recetores da hormona paratiroideia na superfície das células, existentes nos ossos, rins e tecido nervoso. Os recetores da hormona paratiroideia pertencem à família dos recetores acoplados à proteína G.

A PTH possui uma variedade de funções fisiológicas cruciais que incluem o seu papel central na modulação dos níveis séricos de cálcio e fosfato nos níveis estritamente controlados, regulando a excreção renal de cálcio e de fosfato, ativando a vitamina D e mantendo a remodelação óssea normal.

Natpar é produzido em *E. coli* com recurso a tecnologia de ADN recombinante e é idêntico à sequência de 84 aminoácidos da hormona paratiroideia humana endógena.

Efeitos farmacodinâmicos

A PTH (1-84) é o principal regulador da homeostase do cálcio plasmático. Nos rins, a PTH (1-84) aumenta a reabsorção tubular renal do cálcio e promove a excreção do fosfato.

O efeito global da PTH é aumentar a concentração de cálcio sérico, reduzir a excreção urinária de cálcio e baixar a concentração de fosfato sérico.

Natpar possui a mesma sequência de aminoácidos principais que a hormona paratiroideia endógena e é expectável que possua as mesmas ações fisiológicas.

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia clínica de Natpar em adultos com hipoparatiroidismo baseiam-se num estudo randomizado e controlado com placebo e num estudo de extensão aberto. Nestes estudos, Natpar foi autoadministrado com doses diárias que variaram de 25 a 100 microgramas por injeção subcutânea.

Estudo 1 – REPLACE

O objetivo deste ensaio foi manter o cálcio sérico com Natpar ao mesmo tempo que se reduziu ou substituiu o cálcio oral e a vitamina D ativa. Foi um estudo multicêntrico, randomizado, com dupla ocultação, controlado com placebo e uma duração de 24 semanas. Neste ensaio, os doentes com hipoparatiroidismo crónico, a receber cálcio e formas ativas de vitamina D (metabolitos ou análogos da vitamina D), foram randomizados pelos grupos de Natpar (n = 84) ou placebo (n = 40). A idade média foi de 47,3 anos (intervalo: 19 a 74 anos), sendo 79% dos doentes do sexo feminino. Os doentes tinham hipoparatiroidismo, em média, há 13,6 anos.

Aquando da randomização, formas ativas de vitamina D foram reduzidas em 50% e os doentes foram randomizados para receber 50 microgramas de Natpar por dia ou placebo. A randomização foi seguida por uma fase de titulação de Natpar de 12 semanas e uma fase de manutenção da dose de Natpar de 12 semanas.

Noventa por cento dos doentes randomizados completaram 24 semanas de tratamento.

Para a análise de eficácia, os indivíduos que preencheram os três componentes de um critério de resposta de três partes foram considerados como “responsivos”. Um doente responsivo foi definido, utilizando um objetivo primário de eficácia composto de uma redução mínima de 50% da dose de vitamina D ativa em comparação com o ponto basal E uma redução mínima de 50% da dose de cálcio oral em comparação com o ponto basal E uma concentração total de cálcio sérico corrigida para a albumina mantida ou normalizada, comparativamente ao valor do ponto basal ($\geq 1,875$ mmol/l), e que não tenha excedido o limite superior do intervalo normal de laboratório.

No fim do tratamento, 46/84 (54,8%) dos doentes tratados com Natpar atingiram o objetivo primário principal *versus* 1/40 (2,5%) com o placebo ($p < 0,001$).

Na Semana 24, para os doentes que completaram o estudo, 34/79 (43%) dos doentes de Natpar ficaram independentes do tratamento com vitamina D ativa e não recebiam mais de 500 mg de citrato de cálcio, comparativamente com os 2/33 (6,1%) dos doentes do placebo ($p < 0,001$).

Sessenta e nove por cento (58/84) dos doentes randomizados para Natpar revelaram uma redução no cálcio oral de $\geq 50\%$, comparativamente aos 7,5% (3/40) dos doentes randomizados para o placebo. A alteração percentual média desde o ponto basal no cálcio oral foi de -51,8% (DP 44,6) em indivíduos a receber Natpar, comparativamente aos 6,5% (DP 38,5) no grupo do placebo ($p < 0,001$). Além disso, 87% (73/84) dos doentes tratados com Natpar revelaram uma redução $\geq 50\%$ na vitamina D ativa oral *versus* 45% (18/40) no grupo do placebo.

Estudo 2 – RACE

O Estudo 2 é um estudo de extensão, aberto a longo prazo com seis anos de duração da administração subcutânea diária de Natpar em participantes com hipoparatiroidismo que completaram estudos anteriores com Natpar.

Neste estudo, participou um total de 49 participantes. Os participantes receberam doses de 25 microgramas, 50 microgramas, 75 microgramas ou 100 microgramas/dia durante aproximadamente 72 meses (média: 2038 dias [$\sim 5,6$ anos]). O tempo mínimo de exposição a Natpar foi de 41 dias e o máximo foi de 2497 dias ($\sim 6,8$ anos).

61,2% (30/49) dos participantes atingiram o objetivo primário de eficácia no fim do tratamento, definido como uma concentração total de cálcio sérico corrigida para a albumina mantida ou normalizada comparativamente ao valor do ponto basal e que não tenha excedido o limite superior dos valores normais; $\geq 50\%$ de redução em relação ao ponto basal ou ≤ 500 mg de suplementação diária de cálcio e $\geq 50\%$ de redução em relação ao ponto basal ou $\leq 0,25$ μg de suplementação diária de calcitriol.

Os resultados demonstram a durabilidade dos efeitos fisiológicos de Natpar durante 72 meses, incluindo a manutenção dos níveis médios de cálcio sérico corrigidos para a albumina ($n = 49$, 2,09 (SD 0,174) mmol/l no ponto basal; $n=38$, 2,08 (SD 0,167) mmol/l aos 72 meses), uma redução no do fosfato sérico ($n = 49$, 1,56 (SD 0,188 mmol/l) no ponto basal; $n = 36$, 1,26 (SD 0,198 mmol/l aos 72 meses) e a manutenção do produto cálcio/fosfato normal ($<4,4$ mmol²/l²) para todos os participantes ($n = 49$ no ponto basal, $n = 36$ aos 72 meses).

Os efeitos a longo prazo incluíram uma redução na excreção média do cálcio urinário para o intervalo normal ($n = 48$, 8,92 (SD 5,009) mmol/dia no ponto basal; $n = 32$, 5,63 (SD 3,207) mmol/dia aos 72 meses) e a estabilização dos níveis normais de creatinina sérica ($n = 49$, 84,7 (SD 18,16) $\mu\text{mol/l}$ no ponto basal; $n = 38$, 78,2 (SD 18,52) $\mu\text{mol/l}$ aos 72 meses). Além disso, houve manutenção da densidade mineral óssea normal.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Natpar em um ou mais subgrupos da população pediátrica no caso de hipoparatiroidismo (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de Natpar, após administração subcutânea na coxa de indivíduos com hipoparatiroidismo, foi consistente com a observada em mulheres saudáveis pós-menopausa, que receberam a hormona paratiroideia na coxa e no abdómen.

Absorção

Natpar administrado por via subcutânea teve uma biodisponibilidade absoluta de 53%.

Distribuição

Após administração intravenosa, Natpar teve um volume de distribuição de 5,35 l no estado estacionário.

Biotransformação

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que a depuração de Natpar é principalmente um processo hepático com os rins a desempenharem um papel menos importante.

Eliminação

No fígado, a hormona paratiroideia é clivada por catepsinas. Nos rins, a hormona paratiroideia e os fragmentos C-terminais são depurados eficazmente através de filtração glomerular.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A hormona paratiroideia (ADNr) foi avaliada num estudo aberto de farmacocinética/farmacodinâmica no qual 7 doentes com hipoparatiroidismo receberam doses subcutâneas únicas de 50 e 100 microgramas com um intervalo de 7 dias sem medicação entre doses.

A concentração plasmática máxima (T_{max} média) de Natpar ocorre em 5 a 30 minutos e uma segunda concentração máxima, normalmente mais pequena, ocorre em 1 a 2 horas. Aparentemente, a semivida terminal ($t_{1/2}$) foi de 3,02 e 2,83 horas para as doses de 50 e 100 microgramas, respetivamente. Os aumentos médios máximos do cálcio sérico, que ocorreram às 12 horas, foram aproximadamente 0,125 mmol/l e 0,175 mmol/l com as doses de 50 microgramas e de 100 microgramas, respetivamente.

Efeito sobre o metabolismo mineral

O tratamento com Natpar aumenta a concentração do cálcio sérico em doentes com hipoparatiroidismo, e este aumento ocorre de uma forma relacionada com a dose. Após uma injeção única da hormona paratiroideia (ADNr), o cálcio sérico total médio atingiu o seu nível máximo entre 10 e 12 horas. A resposta calcémica foi mantida durante mais de 24 horas após a administração.

Excreção do cálcio urinário

O tratamento com Natpar produz uma redução na excreção do cálcio urinário em 13 e 23% (doses de 50 e 100 microgramas, respetivamente) até um valor mínimo no período das 3 às 6 horas, que regressa aos níveis pré-administração em 16 a 24 horas.

Fosfato

Após a injeção de Natpar, os níveis de fosfato sérico diminuem proporcionalmente para níveis da PTH (1-84) durante as primeiras 4 horas e persistem durante 24 horas pós-injeção.

Vitamina D ativa

Os níveis séricos de $1,25(OH)_2D$, após uma dose única de Natpar, aumentaram até níveis máximos em cerca de 12 horas, regressando a níveis próximos do ponto basal em 24 horas. Foi observado um aumento superior nos níveis de $1,25(OH)_2D$ no soro com a dose de 50 microgramas do que com a dose de 100 microgramas, devido provavelmente à inibição direta da enzima renal 25-hidroxivitamina D-1-hidroxilase pelo cálcio sérico.

Populações especiais

Compromisso hepático

Foi realizado um estudo farmacocinético em indivíduos sem hipoparatiroidismo em 6 homens e em 6 mulheres com compromisso hepático moderado (Escala Child-Pugh de 7 – 9 [Grau B]), comparativamente a um grupo idêntico de 12 indivíduos com função hepática normal. Após uma única dose subcutânea de 100 microgramas, os valores médios da C_{max} e da C_{max} corrigida pelo ponto basal foram 18% a 20% superiores nos indivíduos com um compromisso hepático moderado do que nos indivíduos com uma função hepática normal. Não houve diferenças aparentes nos perfis concentração/tempo do cálcio sérico total entre os dois grupos da função hepática. Não é recomendado qualquer ajuste posológico para Natpar em doentes com um compromisso hepático ligeiro a moderado. Não existem quaisquer dados sobre doentes com compromisso hepático grave.

Compromisso renal

A farmacocinética após uma dose única subcutânea de 100 microgramas de Natpar foi avaliada em 16 indivíduos não comprometidos [depuração da creatinina (CL_{cr}) > 80 ml/min] e 16 indivíduos com compromisso renal. A concentração máxima média (C_{max}) da PTH após 100 micrograma de hormona paratiroideia (ADNr) em indivíduos com compromisso renal ligeiro a moderado (CL_{cr} 30 a 80 ml/min) foi aproximadamente 23% mais elevada do que a observada em indivíduos com uma função renal normal. A exposição à PTH, como medida pela $AUC_{0-última}$ e $AUC_{0-última}$ corrigida pelo ponto basal, foi aproximadamente 3,9% e 2,5%, respetivamente, mais elevada do que a observada em indivíduos com uma função renal normal.

Com base nestes resultados, não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (CL_{cr} 30 a 80 ml/min). Não foram realizados estudos em doentes submetidos a diálise renal. Não existem quaisquer dados disponíveis sobre doentes com compromisso renal grave.

População pediátrica

Não existem dados farmacocinéticos disponíveis em doentes pediátricos.

Idosos

Os estudos clínicos com Natpar não incluíram números suficientes de indivíduos com 65 anos ou mais de idade para determinar se a resposta nestes indivíduos é diferente da resposta em indivíduos mais novos.

Sexo

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes nos doentes de sexos diferentes no estudo REPLACE.

Peso

Não é necessário qualquer ajuste posológico com base no peso.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, mutagenicidade, toxicidade reprodutiva e da reprodução geral e tolerância local.

Os ratos tratados com injeções diárias de Natpar durante 2 anos tiveram uma formação óssea exagerada dependente da dose e um aumento na incidência de tumores ósseos, incluindo osteossarcoma, muito provavelmente devido a um mecanismo não-genotóxico. Devido às diferenças na fisiologia óssea nos ratos e nos humanos, desconhece-se a relevância clínica destes resultados. Não foram observados quaisquer osteossarcomas em ensaios clínicos.

Natpar não afetou adversamente a fertilidade ou o desenvolvimento embrionário precoce nos ratos, o desenvolvimento embriofetal nos ratos e nos coelhos ou o desenvolvimento pré/pós-natal nos ratos. Uma quantidade mínima de Natpar é excretada no leite dos ratos lactantes.

Nos macacos que receberam doses subcutâneas diárias durante 6 meses, houve um aumento da ocorrência de mineralização tubular renal em níveis de exposição 2,7 vezes os níveis de exposição clínica com a dose mais elevada.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

Cloreto de sódio

Manitol

Ácido cítrico mono-hidratado

Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)

Solvente

Metacresol

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Solução reconstituída

Após a reconstituição, a estabilidade físico-química em uso da solução foi demonstrada até 14 dias, quando conservada em frigorífico (2°C – 8°C), e até 3 dias, quando conservada fora do frigorífico, a temperaturas inferiores a 25°C durante o período de utilização de 14 dias.

Manter a caneta que contém um cartucho reconstituído bem fechada para proteger da luz.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter o cartucho no respetivo suporte dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O cartucho de vidro de câmara dupla, existente dentro do suporte do cartucho, é fabricado em vidro de tipo I com duas rolhas de borracha de bromobutilo e uma cápsula de fecho estriada (alumínio) com um selo de borracha de bromobutilo.

Natpar 25 microgramas

Cada cartucho no suporte de cartucho roxo contém 350 microgramas de hormona paratiroideia (ADNr) sob a forma de pó na primeira câmara e 1 000 microlitros de solvente na segunda câmara (correspondendo a 14 doses).

Natpar 50 microgramas

Cada cartucho no suporte de cartucho vermelho contém 700 microgramas de hormona paratiroideia (ADNr) sob a forma de pó na primeira câmara e 1 000 microlitros de solvente na segunda câmara (correspondendo a 14 doses).

Natpar 75 microgramas

Cada cartucho no suporte de cartucho cinzento contém 1 050 microgramas de hormona paratiroideia (ADNr) sob a forma de pó na primeira câmara e 1 000 microlitros de solvente na segunda câmara (correspondendo a 14 doses).

Natpar 100 microgramas

Cada cartucho no suporte de cartucho azul contém 1 400 microgramas de hormona paratiroideia (ADNr) sob a forma de pó na primeira câmara e 1 000 microlitros de solvente na segunda câmara (correspondendo a 14 doses).

Apresentação: A embalagem contém 2 cartuchos.

As cores da embalagem/cartucho são utilizadas para indicar as diferentes dosagens:

25 microgramas – Roxo

50 microgramas – Vermelho

75 microgramas – Cinzento

100 microgramas – Azul

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A hormona paratiroideia (ADNr) é injetada utilizando o cartucho com uma caneta reutilizável. Cada caneta só pode ser utilizada por um único doente. Deve ser utilizada uma agulha nova e esterilizada em cada injeção. Utilize agulhas de caneta de 31 G x 8 mm. Após a reconstituição, o líquido tem de

ser incolor e praticamente isento de partículas estranhas; a hormona paratiroideia (ADNr) não deve ser utilizada, se a solução reconstituída se apresentar turva, colorida ou com partículas visíveis.

NÃO AGITAR durante ou após a reconstituição; agitar pode causar a desnaturação da substância ativa.

Ler as instruções de utilização, fornecidas no folheto informativo, antes de utilizar a caneta reutilizável.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 24 de abril de 2017
Data da última renovação: 26 de fevereiro de 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar os RPS a cada 6 meses.

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Estudo de segurança pós-autorização não intervencional (PASS): Para recolher dados a longo prazo sobre a segurança e eficácia clínica, o Titular da AIM deve submeter os resultados de um estudo baseado nos dados provenientes de um registo de doentes com hipoparatiroidismo e que são tratados com NATPAR. O Titular da AIM deve recolher dados sobre <i>endpoints</i> clínicos objetivos (osso, calcificações do tecido mole e função renal), juntamente com dados sobre a hipercalcúria e a qualidade de vida.	O Titular da AIM deve planear incluir regularmente relatórios de progresso do registo no Relatório Periódico de Segurança.
O relatório final do estudo clínico deve ser submetido até:	31 de dezembro de 2035

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a (4) do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Para confirmar ainda mais a eficácia e segurança de NATPAR no tratamento de doentes com hipoparatiroidismo crónico, que não podem ser adequadamente controlados somente com a terapêutica padrão, o Titular da AIM deve realizar um estudo controlado randomizado, que compare NATPAR com a Terapêutica Padrão e com uma posologia alternativa, de acordo com um protocolo acordado.	
O relatório do estudo clínico deve ser submetido até:	31 de dezembro de 2026

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Natpar 25 microgramas/dose pó e solvente para solução injetável
Natpar 50 microgramas/dose pó e solvente para solução injetável
Natpar 75 microgramas/dose pó e solvente para solução injetável
Natpar 100 microgramas/dose pó e solvente para solução injetável
Hormona paratiroideia (ADNr)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose contém 25 microgramas de hormona paratiroideia (ADNr) em 71,4 microlitros de solução após reconstituição.

Cada cartucho contém 350 microgramas de hormona paratiroideia (ADNr).

Cada dose contém 50 microgramas de hormona paratiroideia (ADNr) em 71,4 microlitros de solução após reconstituição.

Cada cartucho contém 700 microgramas de hormona paratiroideia (ADNr).

Cada dose contém 75 microgramas de hormona paratiroideia (ADNr) em 71,4 microlitros de solução após reconstituição.

Cada cartucho contém 1 050 microgramas de hormona paratiroideia (ADNr).

Cada dose contém 100 microgramas de hormona paratiroideia (ADNr) em 71,4 microlitros de solução após reconstituição.

Cada cartucho contém 1 400 microgramas de hormona paratiroideia (ADNr).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio, manitol, ácido cítrico mono-hidratado, metacresol, hidróxido de sódio (para ajuste de pH) e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

2 cartuchos nos seus suportes de cartucho

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

Utilizar com o dispositivo de mistura, caneta Natpar e agulhas da caneta

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Eliminar cartuchos misturados após 14 dias.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o cartucho no respetivo suporte dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1078/001

EU/1/15/1078/002

EU/1/15/1078/003

EU/1/15/1078/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

natpar 25
natpar 50
natpar 75
natpar 100

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO SUPORTE DO CARTUCHO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Natpar 25 mcg/dose pó para solução injetável
Natpar 50 mcg/dose pó para solução injetável
Natpar 75 mcg/dose pó para solução injetável
Natpar 100 mcg/dose pó para solução injetável
Hormona paratiroideia (ADNr)
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

TEXTO DO LEMBRETE (incluído na embalagem)

Coloque a agulha antes de misturar
Consultar as Instruções de Utilização

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Natpar 25 microgramas/dose pó e solvente para solução injetável
Natpar 50 microgramas/dose pó e solvente para solução injetável
Natpar 75 microgramas/dose pó e solvente para solução injetável
Natpar 100 microgramas/dose pó e solvente para solução injetável
Hormona paratiroideia

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Natpar e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Natpar
3. Como utilizar Natpar
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Natpar
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções de utilização

1. O que é Natpar e para que é utilizado

O que é Natpar?

Natpar é um substituto hormonal para adultos com glândulas paratiroideias subativas, uma condição conhecida como “hipoparatiroidismo”.

O hipoparatiroidismo é uma doença causada por níveis baixos da hormona paratiroideia, que é produzida pelas glândulas paratiroideias localizadas no pescoço. Esta hormona controla a quantidade de cálcio e fosfato presente no sangue e na urina.

Se os seus níveis de hormona paratiroideia forem demasiado baixos, pode ter um nível baixo de cálcio no sangue. Um nível baixo de cálcio pode causar sintomas em muitas partes do seu corpo, incluindo nos ossos, coração, pele, músculos, rins, cérebro e nervos. Para uma lista de sintomas de um nível baixo de cálcio, ver secção 4.

Natpar é uma forma sintética da hormona paratiroideia que ajuda a manter os níveis de cálcio e fosfato no seu sangue e urina num valor normal.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Natpar

Não utilize Natpar

- se tem alergia à hormona paratiroideia ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)

- se está a fazer ou fez anteriormente radioterapia aos ossos
- se tem cancro nos ossos ou outros cancros que se tenham espalhado pelos seus ossos.
- se tem um risco acrescido de desenvolver um cancro nos ossos chamado osteossarcoma (por exemplo, se tem doença de Paget ou outras doenças nos ossos)
- se as análises ao sangue revelam que tem aumentos inexplicáveis na fosfatase alcalina nos ossos
- se tem pseudohipoparatiroidismo, uma doença rara em que o corpo não responde adequadamente à hormona paratiroideia produzida pelo organismo.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Natpar.

Se estiver a ser tratado com Natpar, pode sentir efeitos indesejáveis relacionados com os níveis baixos ou elevados de cálcio no sangue (ver secção 4 para estes efeitos indesejáveis).

Estes efeitos são mais propensos de ocorrer:

- quando inicia o tratamento com Natpar,
- se alterar a sua dose de Natpar,
- se falhar uma das suas injeções diárias,
- se parar de tomar Natpar durante um breve período ou de vez.

Podem ser-lhe receitados outros medicamentos para tratar ou ajudar a prevenir estes efeitos indesejáveis ou pode ser-lhe pedido para interromper a toma de alguns dos seus medicamentos. Estes medicamentos incluem o cálcio ou a vitamina D.

Se os seus sintomas forem graves, o seu médico pode receitar-lhe um tratamento médico adicional.

O seu médico verificará os seus níveis de cálcio. Pode ser necessário alterar a sua dose de Natpar ou parar as injeções de Natpar durante um breve período.

Exames e controlos

O seu médico controlará a forma como responde ao tratamento:

- durante os primeiros 7 dias de tratamento e
- se a sua dose for alterada.

Este controlo será feito através de exames destinados a medir o seu nível de cálcio no sangue ou na urina. O seu médico pode dizer-lhe que é necessário alterar a quantidade de cálcio ou vitamina D que toma (sob qualquer forma, incluindo alimentos ricos em cálcio).

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de usar Natpar caso sofra de pedras nos rins.

Crianças e adolescentes

Natpar não deve ser utilizado em crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Natpar

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo:

- digoxina, também conhecida como digitálicos, um medicamento para o coração
- medicamentos utilizados para tratar a osteoporose, chamados bifosfonatos, como o ácido alendrónico
- medicamentos que possam afetar os níveis de cálcio no seu sangue, como o lítio ou alguns medicamentos utilizados para aumentar o volume de urina (diuréticos).

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Há dados limitados sobre a segurança de Natpar em mulheres grávidas. Foi demonstrado que Natpar passa para o leite materno nos ratos, mas desconhece-se se Natpar passa para o leite materno nos seres humanos.

O seu médico decidirá se deve iniciar ou não o tratamento com Natpar. O seu médico também decidirá se deve continuar a tomar este medicamento, se engravidar ou começar a amamentar durante o tratamento.

Desconhece-se se Natpar tem quaisquer efeitos sobre a fertilidade.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Natpar não tem qualquer efeito sobre a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Contudo, o próprio hipoparatiroidismo pode afetar a sua capacidade de concentração. Se a sua capacidade de concentração estiver afetada, não deve conduzir ou utilizar máquinas até a capacidade de se concentrar estar melhor.

Natpar contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Natpar

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. O seu médico ou enfermeiro explicar-lhe-ão como deve utilizar a caneta Natpar.

Natpar é administrado como injeção subcutânea (sob a pele) todos os dias, usando uma caneta para ajudá-lo a injetar o seu medicamento.

A ‘caneta Natpar’ é denominada por ‘caneta Natpar’ ou ‘caneta’ neste folheto.

Dose

A dose inicial recomendada de Natpar é de 50 microgramas por dia.

- No entanto, o seu médico pode iniciar o seu tratamento com 25 microgramas por dia, com base no resultado de uma análise ao sangue.
- Após 2 a 4 semanas, o seu médico pode ajustar a dose.

A dose de Natpar varia de pessoa para pessoa. Pode ser necessário administrar entre 25 e 100 microgramas de Natpar por dia.

O seu médico pode receitar-lhe outros medicamentos, como suplementos de cálcio ou vitamina D, durante a toma de Natpar. O seu médico dir-lhe-á qual a dose que deve tomar todos os dias.

Como utilizar a caneta

Leia "**Secção 7. Instruções de utilização**" neste folheto antes de utilizar a caneta.

Não utilize a caneta, se a solução estiver turva ou colorida, ou se contém partículas visíveis.

Antes de a caneta ser utilizada pela primeira vez, o medicamento tem de ser misturado.

Depois de ter misturado o medicamento, a caneta Natpar está pronta para ser utilizada, e o medicamento pode ser injetado sob a pele da sua coxa. No dia seguinte, injete Natpar na outra coxa e continue sempre a alternar entre as duas coxas.

É fortemente recomendado que sempre que receber uma dose de Natpar, o nome e o número do lote do medicamento sejam registados, de modo a se manter um registo dos lotes utilizados.

Duração da utilização

Continue a usar Natpar, enquanto o seu médico lho prescrever.

Se utilizar mais Natpar do que deveria

Se, por engano, injetar mais do que uma dose de Natpar num dia, contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico.

Caso se tenha esquecido de utilizar Natpar

Se se esqueceu de utilizar Natpar (ou não puder injetá-lo à hora habitual), administre a sua injeção assim que puder, mas não injete mais do que uma dose no mesmo dia.

Tome a sua próxima dose de Natpar à hora habitual no dia seguinte. Pode precisar de tomar mais suplementos de cálcio, se houver sinais de níveis baixos de cálcio no sangue; ver secção 4 para sintomas.

Não injete uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Natpar

Fale com o seu médico, se quiser parar o tratamento com Natpar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Podem ocorrer os seguintes efeitos indesejáveis potencialmente graves, quando utilizar Natpar:

- Muito frequentes: níveis elevados de cálcio no sangue, que podem ocorrer mais frequentemente ao iniciar o tratamento com Natpar.
- Muito frequentes: níveis baixos de cálcio no sangue; isto pode ocorrer mais frequentemente se parar repentinamente de tomar Natpar.

Os sintomas relacionados com níveis elevados ou baixos de cálcio estão incluídos na lista abaixo. Se tiver algum destes efeitos indesejáveis, contacte o seu médico de imediato.

Outros efeitos indesejáveis incluem:

Muito frequentes (afetam mais de 1 em 10 pessoas):

- dores de cabeça^{*,†}
- formigueiro e dormência da pele[†]
- diarreia^{*,†}

- náuseas e vômitos*
- dor nas articulações*
- espasmos musculares†

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- nervosismo ou ansiedade†
- problemas com o sono (sentir-se sonolento durante o dia ou ter dificuldade em adormecer à noite)*
- batimento cardíaco rápido ou irregular*,†
- tensão arterial elevada*
- tosse†
- dor de estômago*
- contorção dos músculos ou câibras†
- dor nos músculos†
- dor no pescoço†
- dor nos braços e nas pernas
- aumento do nível de cálcio na urina*
- necessidade de urinar frequentemente†
- fadiga e falta de energia*
- dor no peito
- vermelhidão e dor no local da injeção
- sede*
- anticorpos (produzidos pelo seu sistema imunitário) ao Natpar
- nas análises ao sangue, o seu médico pode detetar níveis diminuídos de vitamina D e magnésio†

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- reações alérgicas (hipersensibilidade), tais como: inchaço do rosto, lábios, boca ou língua; falta de ar; comichão; erupção cutânea; urticária
- convulsões (ataques) devido a níveis baixos de cálcio no sangue†

* Estes efeitos indesejáveis podem estar relacionados com um nível elevado de cálcio no sangue.

† Estes efeitos indesejáveis podem estar relacionados com um nível baixo de cálcio no sangue.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Natpar

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no cartucho e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Antes de misturar

- Conservar no frigorífico (2° a 8°C).
- Não congelar.
- Manter o cartucho no respetivo suporte dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Depois de misturar

- Conservar no frigorífico (2° a 8°C).
- Não congelar.
- Manter a caneta que contém um cartucho misturado bem fechada para proteger da luz.
- Não utilizar este medicamento mais de 14 dias, depois de ter sido misturado.
- Não utilize este medicamento se o mesmo não tiver sido conservado de forma correta.
- Antes de colocar uma agulha nova na sua caneta Natpar, verifique se a solução está límpida e incolor. É normal ver pequenas bolhas. Não utilize este medicamento, se estiver turvo, colorido ou com partículas visíveis.

Não deite fora quaisquer medicamentos no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Natpar

A substância ativa é a hormona paratiroideia (ADNr).

Está disponível em cartucho com 4 dosagens diferentes (cada cartucho contém 14 doses):

Natpar 25 microgramas

Cada dose contém 25 microgramas de hormona paratiroideia em 71,4 microlitros de solução após reconstituição.

Natpar 50 microgramas

Cada dose contém 50 microgramas de hormona paratiroideia em 71,4 microlitros de solução após reconstituição.

Natpar 75 microgramas

Cada dose contém 75 microgramas de hormona paratiroideia em 71,4 microlitros de solução após reconstituição.

Natpar 100 microgramas

Cada dose contém 100 microgramas de hormona paratiroideia em 71,4 microlitros de solução após reconstituição.

Os outros componentes no cartucho (para todas as dosagens) são:

No pó:

- cloreto de sódio
- manitol
- ácido cítrico mono-hidratado
- hidróxido de sódio (para ajuste de pH)

No solvente:

- metacresol
- água para preparações injetáveis

Qual o aspeto de Natpar e conteúdo da embalagem

Cada cartucho de Natpar contém o medicamento sob a forma de um pó, juntamente com um solvente, para fazer uma solução injetável. O cartucho é de vidro, com um selo de borracha no topo. O cartucho está acondicionado num suporte de cartucho de plástico

Natpar está disponível numa embalagem com 2 cartuchos dentro dos respetivos suportes.

A cor da embalagem exterior/cartucho ilustra a dosagem do seu medicamento Natpar:

Natpar 25 microgramas/dose

Cartucho roxo.

Natpar 50 microgramas/dose

Cartucho vermelho.

Natpar 75 microgramas/dose

Cartucho cinzento.

Natpar 100 microgramas/dose

Cartucho azul.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.
A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Instruções de utilização

Este guia foi concebido para ajudá-lo a preparar, injetar e conservar a sua caneta Natpar.

Estas instruções estão divididas em 5 passos

Aprender a conhecer os componentes da sua caneta Natpar e o seu medicamento Natpar
Preparar e misturar o seu Natpar
Preparar a sua caneta Natpar
Administrar a sua dose diária
Como conservar o seu medicamento

Se precisar de ajuda em qualquer momento, contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro

Também pode entrar em contacto com a Takeda pelo medinfoEMEA@takeda.com.

O que precisa de saber antes de começar

- NÃO utilize a sua caneta Natpar antes de o seu médico ou enfermeiro lhe ter explicado como deve usá-la.
- Siga estas instruções de utilização sempre que misturar o seu medicamento, preparar a sua caneta ou administrar uma injeção, para não se esquecer de nenhum passo.
- Deve ser colocada uma agulha nova na caneta todos os dias.
- Deve ser preparado um novo cartucho a cada 14 dias.
- NÃO utilize este medicamento, se notar que este está turvo, colorido ou com partículas visíveis.
- Conservar sempre o cartucho no frigorífico (a 2°C - 8°C).
- NÃO congelar o cartucho.
- NÃO utilizar um cartucho que tenha sido congelado.
- Eliminar todos os cartuchos misturados com mais de 14 dias.
- Tome a sua dose apenas uma vez por dia.
- Para limpar a sua caneta Natpar, limpe a parte exterior da caneta com um pano húmido. NÃO coloque a caneta em água nem a lave ou limpe com qualquer líquido.
- Elimine os cartuchos de Natpar e agulhas usadas de acordo com as instruções do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- A sua caneta Natpar pode ser reutilizada até 2 anos

Aprender a conhecer os componentes da sua caneta Natpar e o seu medicamento Natpar

Conhecer os componentes da caneta Natpar

Componentes da sua caneta Natpar

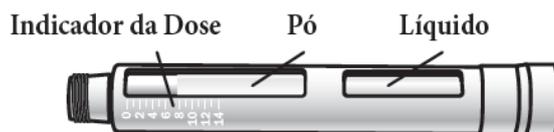
Nota: O protetor da haste (cartucho vazio) protege a haste durante o envio desde a fábrica. Deite fora o protetor da haste quando estiver pronto para usar a sua caneta.



O seu cartucho Natpar

O seu cartucho Natpar contém o medicamento em pó e um solvente para misturar com o pó. Tem de misturar o pó e o solvente no cartucho antes de utilizar a sua caneta Natpar.

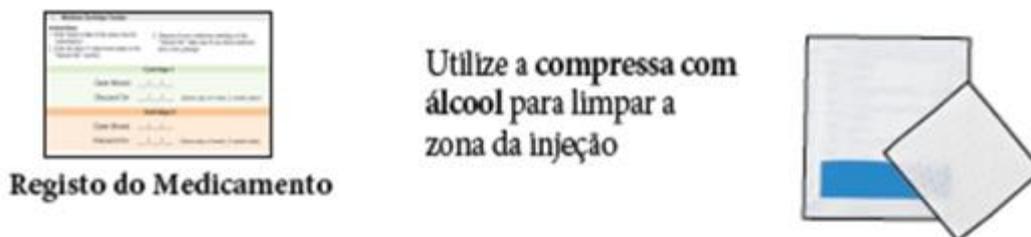
- Cada cartucho contém **14** doses.
- O indicador de dose indica-lhe o número de doses restantes no cartucho.



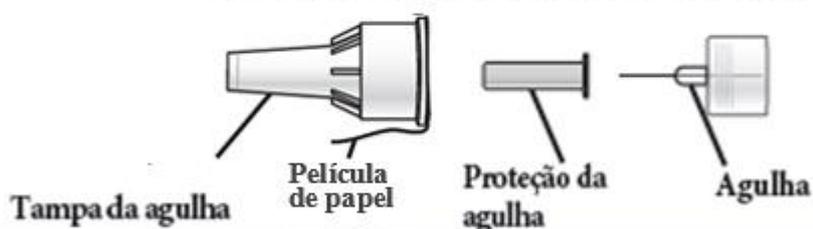
Outro material necessário:

Nota: As compressas com álcool, agulhas e recipiente resistente a perfuração não estão incluídas na embalagem.

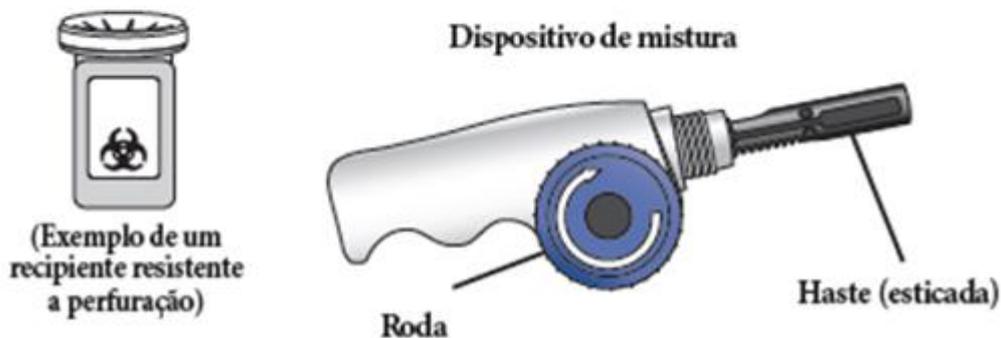
O Registo do Medicamento encontra-se nestas instruções de utilização.



Agulha descartável (imagem ampliada)



Dispositivo de mistura



Preparar e misturar o seu Natpar

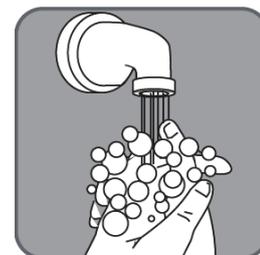
Tem de misturar Natpar antes de poder utilizar. Depois de o medicamento estar misturado, pode ser usado para administrar até **14** injeções (**14** doses).

Se for a primeira vez que utiliza Natpar sozinho, o seu médico ou enfermeiro orientá-lo-ão sobre como deve misturar o seu cartucho Natpar.

1. Quando estiver a preparar a injeção de uma dose, certifique-se de que retira o seu cartucho de Natpar do frigorífico.

Nota: Deve conservar sempre o cartucho no frigorífico, exceto no momento da preparação e da injeção.

- Lave e seque as mãos.
- Reúna o material, incluindo:
 - O dispositivo de mistura
 - Novo cartucho Natpar retirado do frigorífico
 - Nova agulha descartável para a caneta
 - Recipiente resistente a perfuração
 - Um lápis ou uma caneta para anotar as datas da mistura do cartucho
 - O seu Registo do Medicamento (encontra-se nestas instruções de utilização)
 - A sua caneta Natpar para injetar o seu medicamento
 - Estas instruções de utilização



2. Preencha as datas no seu Registo do Medicamento.

Registo do Medicamento

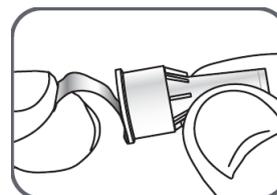
Instruções:

- Introduza a data do dia de hoje no espaço junto a “**Data da mistura**”.
- Introduza a data, de hoje mais **14** dias, no espaço junto a “**Eliminar em**” (o mesmo dia da semana, **2** semanas depois).
- Elimine o seu cartucho na data indicada em “**Eliminar em**”, mesmo que ainda reste medicamento no seu cartucho. **Não** utilize o seu cartucho na data de “**Eliminar em**”.
- **Tem** de colocar uma agulha na caneta para misturar um novo cartucho.

Cartucho 1	
Data da Mistura:	___/___/___
Eliminar Em:	___/___/___ (No mesmo dia da semana, 2 semanas depois)

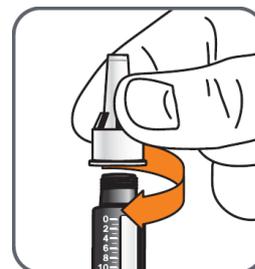
Cartucho 2	
Data da Mistura:	___/___/___
Eliminar Em:	___/___/___ (No mesmo dia da semana, 2 semanas depois)

3. Retire a película de papel da tampa da agulha.

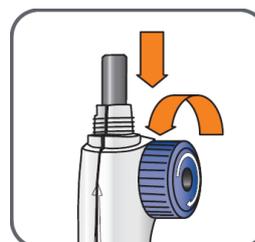


4. **Enrosque a agulha da caneta no cartucho no sentido dos ponteiros do relógio.**

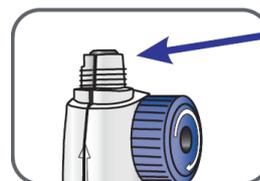
- Certifique-se de que a agulha da caneta está direita e apertada sobre o cartucho (a borda mais larga da tampa da agulha tem de tocar no "ombro" do cartucho).
- **Não** retire a tampa ou proteção da agulha até estar pronto para administrar o seu medicamento.



5. Vire a roda do dispositivo de mistura no sentido inverso aos ponteiros do relógio para baixar a haste, se esta ainda não estiver recolhida.

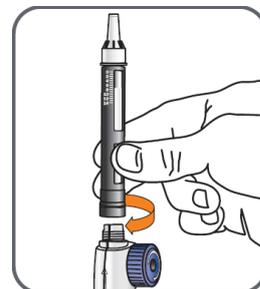


- Certifique-se de que a haste no dispositivo de misturar tem esta aparência (totalmente retraída).



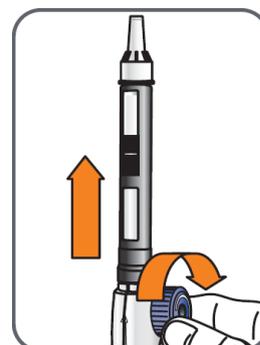
6. Enrosque o cartucho Natpar no dispositivo de mistura, no sentido dos ponteiros do relógio.

- A agulha tem de estar firmemente encaixada.



7. **Com a tampa da agulha a apontar para cima**, vire a roda lentamente no sentido dos ponteiros do relógio até os travões no cartucho já não se mexerem mais **e até a roda virar livremente**.

- Mantenha a agulha a apontar para cima.
- **NÃO** mantenha o dispositivo de mistura inclinado.

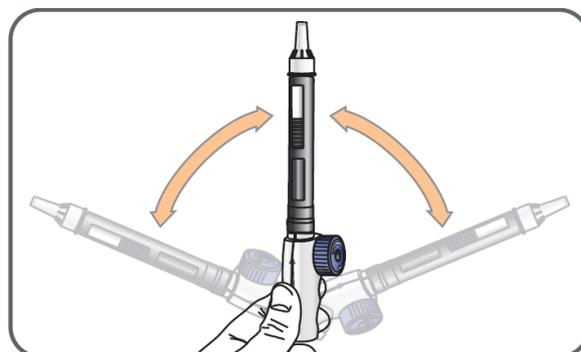


8. Certifique-se de que os travões têm esta aparência e se mantêm juntos.



9. Segure o dispositivo de mistura com o cartucho enroscado e a agulha apontada para cima e mova **suavemente** o cartucho de um lado para o outro (de uma posição das 9h até às 15h), cerca de 10 vezes, para **dissolver o pó** que se encontra no cartucho.

- **NÃO agite o cartucho.**
- Certifique-se de que a agulha está a apontar para cima.
- Pouse o dispositivo de mistura com o cartucho enroscado e espere 5 minutos para permitir a dissolução completa do pó.



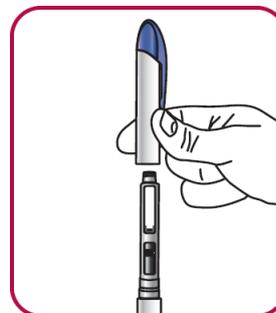
Verifique a solução antes de **administrar a dose diária**. Se a solução estiver turva, com partículas visíveis ou não estiver incolor após

5 minutos, **não utilize este medicamento.**
Contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. É normal ver pequenas bolhas.

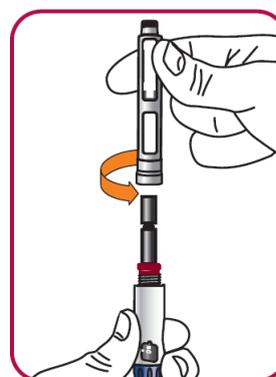
Preparar a sua caneta Natpar

Preparará a sua caneta Natpar **uma vez** a cada **14 dias**.

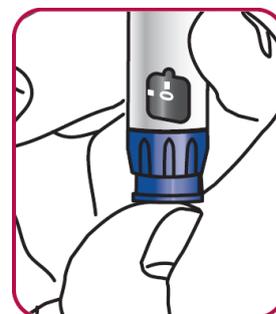
1. Segure na caneta e remova a tampa. Guarde a tampa para utilizar depois.



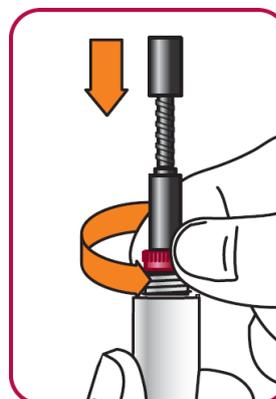
2. Desenrosque o protetor da haste (**cartucho vazio**) ou o cartucho do medicamento usado no sentido inverso aos ponteiros do relógio e elimine-o no recipiente resistente à perfuração.



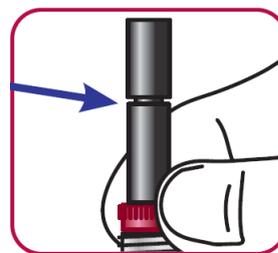
3. Pressione o botão injetor. Deve ver o “0” alinhado com a saliência da janela da dose. Se não vir o “0” alinhado, pressione o botão injetor até estar alinhado.



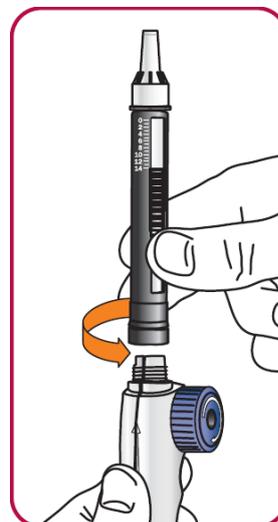
4. Baixe a haste. Se a haste estiver esticada, rode o anel vermelho escuro no sentido inverso aos ponteiros do relógio para baixá-la. Não aperte demasiado o anel.



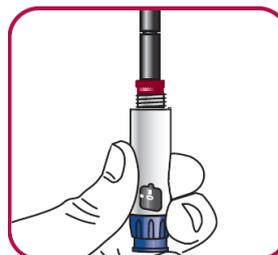
5. Verifique a haste. Terá de haver uma pequena fenda, se o processo tiver sido feito corretamente.



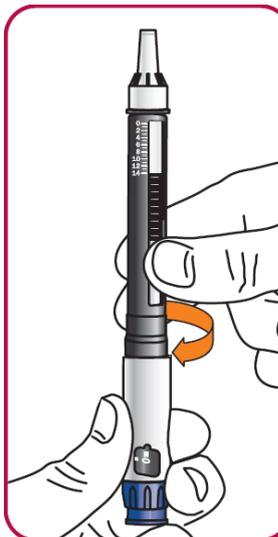
6. Desenrosque o cartucho do dispositivo de mistura no sentido inverso aos ponteiros do relógio e pouse o dispositivo de mistura.



7. Encaixe o cartucho na caneta. Segure na base da caneta e mantenha-a na vertical, com a haste virada para cima.

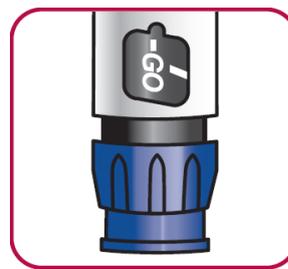


8. Com a tampa da agulha a apontar para cima, enrosque o cartucho na caneta rodando no sentido dos ponteiros do relógio até já não haver qualquer espaço entre o cartucho e a caneta.

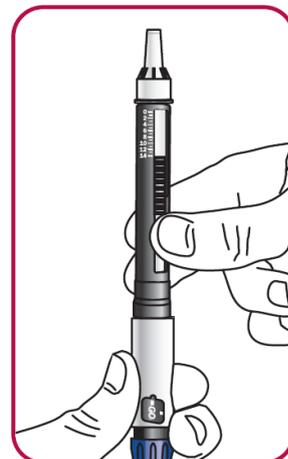


9. **Carregar a sua caneta Natpar.**

Rode o anel da dosagem no sentido dos ponteiros do relógio até “GO” ficar alinhado com a saliência da janela da dose.

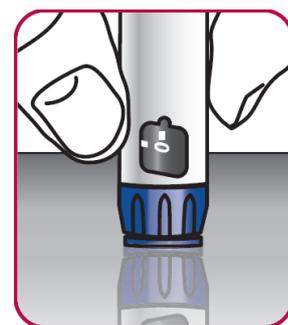


10. Segure na caneta com a ponta da agulha a apontar para cima.



11. Pressione o botão injetor sobre uma superfície plana, como o tampo de uma mesa, até o “0” ficar alinhado com a saliência da janela da dose.

- É normal aparecerem **1** ou **2** gotas de líquido na agulha durante esta fase.
- **Não** retire o cartucho do medicamento da caneta enquanto não for atingida a data de “**Eliminar em**” ou até o cartucho estar vazio.
- Carregue a sua caneta só **1** vez para cada novo cartucho.



Administrar a sua dose diária

NOTA: Se acabou de misturar o seu medicamento e de preparar a sua caneta, e a agulha da caneta já está colocada, avance para “Antes de injetar a sua dose diária” (passo 6 nesta secção) para instruções como injetar com a sua caneta Natpar.

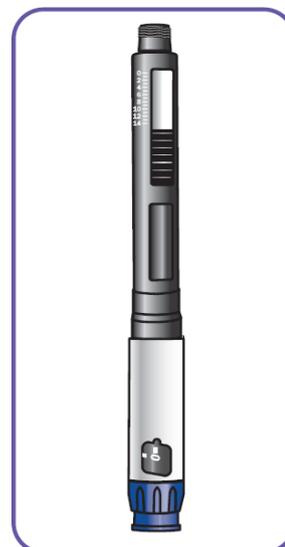
Se precisar de ajuda em qualquer momento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

1. Lave e seque as mãos.
2. Reúna o material, incluindo:
 - A caneta Natpar retirada do frigorífico
 - Nova agulha descartável para a caneta
 - Recipiente resistente a perfuração
 - Compressa com álcool

Nota: Deve conservar sempre o cartucho misturado dentro da caneta no frigorífico, exceto no momento da preparação e da injeção.

3. **Verifique o cartucho.**

Retire a tampa da sua caneta Natpar. O cartucho da mistura deve estar no interior.

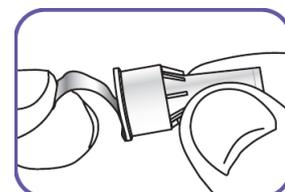


4. Antes de colocar uma nova agulha na sua caneta, verifique:
 - Se a solução está límpida, **incolor** e isenta de partículas visíveis. É normal ver pequenas bolhas.
Se o líquido não estiver límpido, incolor ou isento de partículas visíveis, **não utilize este medicamento. Contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.**

Terá de preparar um novo cartucho Natpar se:

- Já não restarem doses na caneta (o contador de doses no “0”).
ou
 - Se foi atingida a data de “**Eliminar em**” (ver Registo do Medicamento).
5. Coloque uma agulha nova.

- Retire a película de papel da tampa da agulha.
- Segure firmemente a caneta Natpar, virada para cima.
- Enquanto mantém a tampa da agulha direita, enrosque-a firmemente no cartucho no sentido dos ponteiros do



relógio (a borda mais larga da tampa da agulha tem de tocar no "ombro" do cartucho).

- Não retire a tampa da agulha.



6. **Antes de injetar a sua dose diária.**

- NÃO utilizar um cartucho que tenha sido congelado.
- Eliminar todos os cartuchos misturados, se foi atingida a data de “**Eliminar em**” (ver Registo do Medicamento).

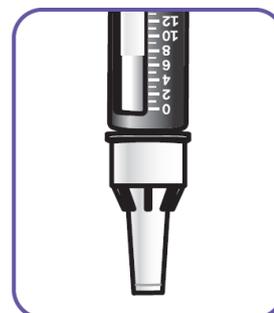
7. Limpe a zona de injeção da sua coxa com uma compressa com álcool. Alterne a coxa da injeção todos os dias.



Certifique-se de que a tampa da agulha está sempre virada para baixo, desde a fase 8 à fase 17.

8. Mantenha a caneta Natpar com a ponta da agulha a apontar para baixo.

- Mantenha a agulha virada para baixo, até a injeção terminar.



9. Segure na caneta, de modo a ver a janela da dose.



10. Rode o anel da dosagem até “GO” ficar alinhado com a saliência da janela da dose. **Não** rode o anel da dosagem para lá de “GO”.

- **Se tiver dificuldade em rodar o anel**, pode não ter líquido suficiente para injetar. Verifique o **indicador da dose** no cartucho para ver se ainda restam algumas doses ou verifique a data de **“Eliminar em”** no **Registo do Medicamento** para ver se não passaram mais de **14 dias**.



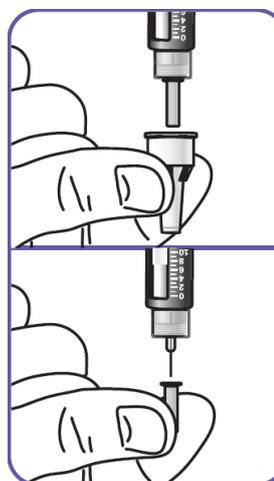
11. Bata suavemente no cartucho **3 a 5** vezes. Isto afasta quaisquer bolhas da agulha.



12. **Prepare a agulha da caneta para administrar a injeção.**

Sem desenroscar,

- retire a tampa da agulha de uma só vez e coloque-a de lado.
- A seguir, retire a proteção da agulha e elimine-a.



13. Segure na caneta, de modo a poder ver “GO” na janela da dose com a agulha da caneta virada para baixo.



14. Ler cuidadosamente os passos **15, 16 e 17 antes** de injetar o medicamento.

15. Introduza totalmente a agulha na coxa (pode fazer uma prega de pele, se o seu médico ou enfermeiro lho recomendar)
Certifique-se de que vê **“GO”** na janela.



16. Pressione o botão injetor até o **“0”** ficar alinhado com a saliência da janela da dose. Deve ver e sentir o anel da dosagem a voltar ao **“0”**. **Conte lentamente até 10.**



Nota importante sobre a injeção:

Para evitar uma sobdosagem, terá de manter a agulha na pele durante 10 segundos DEPOIS de pressionar o botão injetor.

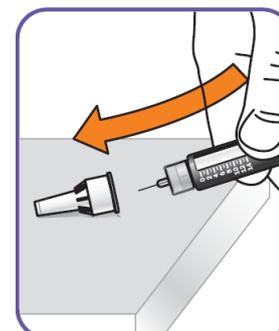


17. Retire a agulha da sua coxa, num único movimento rápido.

- É normal ver 1 ou 2 gotas de líquido na agulha durante esta fase.
- Se achar que não recebeu a sua dose total, não tome outra dose. Contacte o seu médico: Pode precisar de tomar cálcio e vitamina D.

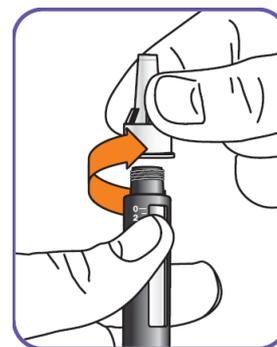
18. Volte a proteger a agulha exposta com a tampa grande, utilizando uma técnica de recolha.

- Certifique-se de que a agulha está totalmente introduzida na tampa.



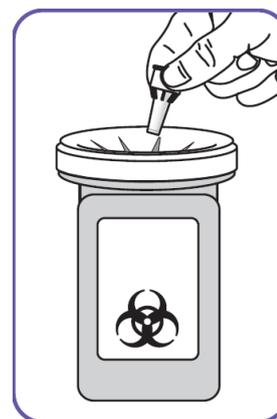
19. Desenrosque a tampa da agulha (com a agulha da caneta no interior) no sentido inverso aos ponteiros do relógio, ao mesmo tempo que segura no cartucho.

- Não partilhe a sua caneta nem agulhas com ninguém. Pode transmitir uma infeção a outras pessoas ou até recebê-la.



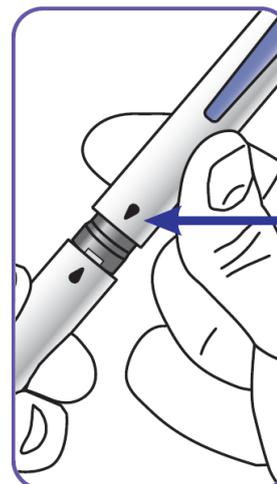
20. Elimine a agulha usada num recipiente resistente a perfuração.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro sobre como eliminar adequadamente um recipiente resistente a perfuração, cheio.



21. Volte a colocar a tampa na sua caneta.

- Um cartucho tem de ser encaixado na caneta antes de voltar a colocar a tampa da caneta.
- Alinhe o clipe da tampa da caneta.
- Pressione a tampa e a caneta até ouvir um estalinho.



22. Coloque a caneta Natpar no frigorífico.

Como conservar o seu medicamento

Os cartuchos Natpar e qualquer caneta que contenha um cartucho misturado devem ser sempre conservados no frigorífico (2°C - 8°C).

- **NÃO** congelar o cartucho.
- **NÃO** utilizar um cartucho que tenha sido congelado.
- Eliminar todos os cartuchos misturados com mais de 14 dias.