

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Natpar 25 micrograme/doză pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Natpar 50 micrograme/doză pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Natpar 75 micrograme/doză pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Natpar 100 micrograme/doză pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Natpar 25 micrograme

Fiecare doză conține hormon paratiroidian (ADNr)* 25 micrograme în 71,4 microlitri de soluție, după reconstituire.

Fiecare cartuș conține hormon paratiroidian (ADNr) 350 micrograme.

Natpar 50 micrograme

Fiecare doză conține hormon paratiroidian (ADNr) 50 micrograme în 71,4 microlitri de soluție, după reconstituire.

Fiecare cartuș conține hormon paratiroidian (ADNr) 700 micrograme.

Natpar 75 micrograme

Fiecare doză conține hormon paratiroidian (ADNr) 75 micrograme în 71,4 microlitri de soluție, după reconstituire.

Fiecare cartuș conține hormon paratiroidian (ADNr) 1050 micrograme.

Natpar 100 micrograme

Fiecare doză conține hormon paratiroidian (ADNr) 100 micrograme în 71,4 microlitri de soluție, după reconstituire.

Fiecare cartuș conține hormon paratiroidian (ADNr) 1400 micrograme.

*Hormonul paratiroidian (ADNr), produs în *E. coli*, utilizând tehnologia ADN-ului recombinant, este identic cu secvența de 84 de aminoacizi a hormonului paratiroidian uman endogen.

Excipient(i) cu efect cunoscut

Fiecare doză conține sodiu 0,32 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulberea este de culoare albă, iar solventul este o soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Natpar este indicat ca tratament adăugat la pacienții adulți cu hipoparatiroidism cronic, care nu poate fi controlat în mod adecvat doar cu terapia standard.

4.2 Doze și mod de administrare

Informații generale

Tratamentul trebuie să fie supervizat de un medic sau alt profesionist din domeniul sănătății cu calificare și experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu hipoparatiroidism.

Scopul tratamentului cu Natpar este de a obține controlul calcemiei și de a reduce simptomele (vezi și pct. 4.4). Optimizarea parametrilor în metabolizarea calciului-fosfatului trebuie să se realizeze cu respectarea ghidurilor terapeutice curente pentru tratamentul hipoparatiroidismului.

Înainte de inițierea tratamentului cu Natpar și în timpul acestuia:

- Este necesară confirmarea faptului că rezervele de 25-OH vitamina D sunt suficiente.
- Este necesară confirmarea faptului că valoarea magneziului seric se încadrează în intervalul de referință.

Doze

Inițierea tratamentului cu Natpar

1. Tratamentul trebuie inițiat cu o doză de 50 micrograme, o dată pe zi, administrată prin injectare subcutanată la nivelul coapsei (a se injecta alternativ, în fiecare zi, în cealaltă coapsă). Dacă valoarea calciului seric înainte de administrare este $>2,25$ mmol/l, poate fi luată în considerare o doză inițială de 25 micrograme.
2. La pacienții care utilizează vitamina D activă, doza de vitamina D activă trebuie scăzută cu 50 %, dacă valoarea calciului seric înainte de administrare depășește 1,87 mmol/l.
3. La pacienții care utilizează suplimente de calciu, se va menține doza de supliment de calciu.
4. Înainte de administrare, se va măsura concentrația serică a calciului, în interval de 2-5 zile. Dacă valoarea calciului seric înainte de administrare, este mai mică de 1,87 mmol/l sau mai mare de 2,55 mmol/l, această măsurătoare trebuie repetată a doua zi.
5. Doza de vitamina D activă sau de supliment de calciu sau ambele trebuie ajustate în funcție de valoarea calciului seric și de evaluarea clinică (adică semne și simptome de hipocalcemie sau hipercalcemie). Mai jos sunt prezentate sugestii de ajustare a dozei de Natpar, de vitamina D activă și de supliment de calciu, în funcție de valoarea calciului seric:

Calciu seric înainte de administrare	A se ajusta primul	A se ajusta al doilea	A se ajusta al treilea
	Natpar	Formele de vitamina D activă	Supliment de calciu
Peste limita superioară a valorilor normale (LSVN) (2,55 mmol/l)*	A se lua în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu Natpar și a se reevalua tratamentul cu ajutorul valorii calciului seric	A se reduce doza sau a se întrerupe administrarea**	A se reduce doza

Calciu seric înainte de administrare	A se ajusta primul	A se ajusta al doilea	A se ajusta al treilea
	Natpar	Formele de vitamina D activă	Supliment de calciu
Mai mare de 2,25 mmol/l și sub limita superioară a valorilor normale (2,55 mmol/l)*	A se lua în considerare reducerea dozei	A se reduce doza sau a se întrerupe administrarea**	Nu se efectuează nicio modificare, sau se reduce doza dacă administrarea de vitamina D activă a fost întreruptă deja înainte de această etapă a stabilirii treptate a dozei
Mai mic sau egal cu 2,25 mmol/l și peste 2 mmol/l	Nicio modificare	Nicio modificare	Nicio modificare
Sub 2 mmol/l	A se lua în considerare creșterea dozei, după cel puțin 2-4 săptămâni de tratament cu doză stabilă	A se mări doza	A se mări doza
*Valoarea LSVN poate varia în funcție de laborator **A se întrerupe administrarea la pacienții care utilizează cea mai mică doză disponibilă			

6. Se repetă pașii 4 și 5 până când valorile-țintă ale calciului seric înainte de administrare se încadrează în intervalul 2,0-2,25 mmol/l, administrarea vitaminei D active s-a întrerupt, iar suplimentele de calciu sunt suficiente pentru a satisface necesarul zilnic.

Ajustarea dozelor de Natpar după perioada de inițiere

Concentrația serică a calciului trebuie monitorizată în timpul stabilirii treptate a dozei (vezi pct. 4.4).

Doza de Natpar poate fi crescută în trepte de 25 de micrograme, la interval de aproximativ 2 până la 4 săptămâni, până la o doză zilnică maximă de 100 de micrograme. Stabilirea treptată a dozei în sens descrescător, până la doza minimă de 25 de micrograme, poate avea loc în orice moment.

Se recomandă ca valoarea calciului seric corectată cu albuminemia, să fie măsurată la 8-12 ore după administrarea Natpar. Dacă valoarea calciului seric după administrare este >LSVN, se reduc mai întâi dozele suplimentelor de vitamina D activă și calciu și se monitorizează evoluția. Măsurătorile valorilor calciului seric, înainte și după administrare, trebuie repetate și confirmate ca fiind într-un interval acceptabil, înainte de a se lua în considerare trecerea la o doză mai mare de Natpar. Dacă valoarea calciului seric după administrare rămâne >LSVN, este necesară reducerea dozei suplimentelor de calciu sau întreruperea administrării orale (a se vedea și tabelul de ajustare a dozei din secțiunea *Inițierea tratamentului cu Natpar*).

În cazul oricăror doze de Natpar, dacă după administrare valoarea calciului seric corectată cu albuminemia depășește LSVN și a fost întreruptă administrarea tuturor suplimentelor de vitamina D activă și calciu sau dacă sunt prezente simptome care sugerează hipercalemia, doza de Natpar trebuie redusă (vezi pct. 4.4).

Doză omisă

În cazul unei doze omise, Natpar trebuie administrat cât mai curând posibil, în condiții rezonabile, iar sursele exogene suplimentare de calciu și/sau vitamina D activă trebuie luate în funcție de simptomele de hipocalcemie.

Întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului

Întreruperea temporară sau definitivă bruscă a tratamentului cu Natpar poate duce la hipocalcemie severă. Întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu Natpar trebuie să fie asociată cu monitorizarea valorilor calciului seric și ajustarea, dacă este necesară, a surselor exogene de calciu și/sau vitamina D activă (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Vezi pct. 5.2.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei 30-80 ml/min). Nu sunt disponibile date cu privire la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (scor total de 7-9 pe scala Child-Pugh). Nu sunt disponibile date cu privire la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Natpar la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Natpar este adecvat pentru autoadministrare de către pacient. Pacienții trebuie să fie instruiți de către medicul care prescrie sau de asistenta medicală cu privire la tehnica de injectare corectă, în special în timpul perioadei de inițiere a tratamentului.

Fiecare doză trebuie administrată prin injectare subcutanată, o dată pe zi, în fiecare zi în cealaltă coapsă.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare și utilizarea stiloului injector, vezi pct. 6.6 și instrucțiunile incluse în prospect.

Natpar nu trebuie să fie administrat intravenos sau intramuscular.

4.3 Contraindicații

Natpar este contraindicat la pacienții:

- cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- care sunt tratați sau au fost tratați anterior prin radioterapie la nivelul scheletului
- cu tumori maligne la nivelul scheletului sau metastaze osoase
- care au risc inițial crescut de osteosarcom, cum sunt pacienții cu boala Paget osoasă sau tulburări ereditare
- cu valori crescute inexplicabile ale fosfatazei alcaline specific osoase
- cu pseudohipoparatiroidism.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Scopul tratamentului cu Natpar este de a obține o concentrație a calciului seric înainte de administrare de 2,0-2,25 mmol/l și o concentrație a calciului seric la 8-12 ore după administrare <2,55 mmol/l.

Monitorizarea pacienților pe durata tratamentului

Valorile calciului seric înainte de administrare și, în unele cazuri, după administrare, trebuie monitorizate pe durata tratamentului cu Natpar (vezi pct. 4.2). Într-un studiu clinic multicentric, valorile calciului seric corectate cu albuminemia (CSCA) la 6-10 ore după administrare au fost în medie cu 0,25 mmol/l mai mari decât valorile de dinainte de administrare, cu o creștere maximă observată de 0,7 mmol/l. Este posibil să fie necesară reducerea dozelor de calciu, vitamină D sau

Natpar dacă se observă hipercalcemie după administrare, chiar dacă valorile concentrației calciului înainte de administrare sunt acceptabile (vezi pct. 4.2).

Hipercalcemie

Hipercalcemia a fost raportată în studiile clinice cu Natpar. Hipercalcemia a apărut frecvent în perioada de stabilire treptată a dozelor, în timpul căreia erau ajustate dozele de calciu administrat oral, vitamină D activă și Natpar. Hipercalcemia poate fi redusă la minimum prin respectarea dozelor recomandate, monitorizarea informațiilor despre pacienți și prin adresarea de întrebări pacienților cu privire la orice simptome de hipercalcemie. Dacă se instalează hipercalcemia severă ($>3,0$ mmol/l sau peste limita superioară a valorilor normale, simptomatică), se va avea în vedere hidratarea și întreruperea temporară a administrării Natpar, calciului și vitaminei D active, până când valorile calciului seric revin în intervalul de valori normale. Ulterior, se va lua în considerare reluarea administrării Natpar, a calciului și vitaminei D active, în doze mai mici (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Hipocalcemie

Hipocalcemia, o manifestare clinică frecventă a hipoparatiroidismului, a fost raportată în studiile clinice cu Natpar. Majoritatea episoadelor de hipocalcemie care s-au înregistrat în studiile clinice au fost de severitate ușoară până la moderată. În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate cazuri de hipocalcemie simptomatică, inclusiv cazuri care au dus la convulsii, la pacienții tratați cu Natpar. Riscul de hipocalcemie gravă este cel mai crescut după oprirea administrării, omiterea dozelor sau întreruperea bruscă a tratamentului cu Natpar, dar hipocalcemia poate să apară în orice moment. Întreruperea temporară sau oprirea permanentă a tratamentului cu Natpar trebuie să fie asociată cu monitorizarea valorilor calciului seric și cu creșterea dozelor din sursele exogene de calciu și/sau vitamina D activă, după cum este necesar. Hipocalcemia poate fi redusă la minimum prin respectarea dozelor recomandate, monitorizarea informațiilor despre pacienți și prin adresarea de întrebări pacienților cu privire la orice simptome de hipocalcemie (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Utilizare concomitentă cu glicozide cardiace

Hipercalcemia de orice etiologie poate predisune la toxicitate digitalică. La pacienții care utilizează Natpar concomitent cu glicozide cardiace (de exemplu, digoxină sau digitoxină) se vor monitoriza valorile calciului seric și concentrațiile plasmatice ale glicozidei cardiace iar pacienții trebuie monitorizați pentru a decela semnele și simptomele de toxicitate digitalică (vezi pct. 4.5).

Boală renală sau hepatică severă

Natpar trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu boală renală sau hepatică severă, deoarece aceștia nu au fost evaluați în studii clinice.

Utilizarea la adulți tineri

Natpar trebuie utilizat cu precauție la pacienții adulți tineri cu epifize deschise, deoarece acești pacienți pot fi expuși unui risc crescut de osteosarcom (vezi pct. 4.3).

Utilizarea la pacienți vârstnici

Studiile clinice cu Natpar nu au inclus un număr suficient de subiecți cu vârsta de 65 de ani și peste pentru a determina dacă răspunsul acestor subiecți este diferit de răspunsul subiecților mai tineri.

Tahifilaxie

Efectul Natpar de creștere a valorilor calciului seric se poate diminua în timp la unii pacienți. Răspunsul concentrației serice a calciului la administrarea de Natpar trebuie monitorizat la intervale periodice pentru a detecta orice modificare, și trebuie luat în considerare diagnosticul de tahifilaxie.

În cazul în care concentrația serică a 25-OH vitaminei D este scăzută, administrarea corespunzătoare de suplimente poate restabili răspunsul calciului seric la Natpar (vezi pct. 4.2).

Urolitiază

Natpar nu a fost studiat la pacienții cu urolitiază. Natpar trebuie utilizat cu atenție la pacienții cu urolitiază activă sau recentă, din cauza potențialului de exacerbare a acestei afecțiuni.

Hipersensibilitate

Au existat raportări de reacții de hipersensibilitate după punerea de piață la pacienții cărora li s-a administrat Natpar. Reacțiile de hipersensibilitate pot include anafilaxie, dispnee, angioedem, urticarie, erupție cutanată tranzitorie etc. În cazul apariției semnelor sau simptomelor unei reacții de hipersensibilitate grave, tratamentul cu Natpar va fi oprit și va fi tratată reacția de hipersensibilitate conform standardului de îngrijire. Pacienții vor fi monitorizați până la rezolvarea semnelor și simptomelor (vezi pct. 4.3 și 4.8). În cazul în care tratamentul cu Natpar este întrerupt, va fi monitorizată hipocalcemia (vezi pct. 4.2).

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele inotrope ale glicozidelor cardiace sunt influențate de valorile calciului seric. Utilizarea Natpar în asocieră cu glicozide cardiace (de exemplu, digoxină sau digitoxină) poate predispune pacienții la toxicitate digitalică, dacă se instalează hipercalcemia. Nu au fost realizate studii de interacțiune medicamentoasă între glicozidele cardiace și Natpar (vezi pct. 4.4).

În cazul administrării oricăror medicamente care modifică valorile calciului seric (de exemplu, litiu, tiazide), trebuie monitorizate valorile calciului seric ale pacientului.

Administrarea concomitentă a acidului alendronic cu Natpar duce la scăderea efectului de economisire a calciului, fapt ce poate interfera cu normalizarea valorilor calciului seric. Utilizarea concomitentă a Natpar și a bifosfonaților nu este recomandată.

Natpar este o proteină care nu este metabolizată de către și nu inhibă enzimele microzomale hepatice implicate în metabolizarea medicamentelor (de exemplu, sistemul de izoenzime din citocromul P450). Natpar nu se leagă de proteinele plasmatice și are un volum scăzut de distribuție.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea Natpar la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Nu se poate exclude un risc pentru femeia gravidă sau pentru făt. Trebuie luată decizia de a iniția sau întrerupe tratamentul cu Natpar în timpul sarcinii, având în vedere riscurile cunoscute ale terapiei în raport cu beneficiul pentru femeie.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Natpar este excretat în laptele uman.

Datele farmacologice la animale au evidențiat excreția Natpar în lapte (pentru informații detaliate, vezi pct. 5.3).

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Natpar, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date referitoare la efectul Natpar asupra fertilității la om. Datele din studiile la animale nu indică nicio afectare a fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Natpar nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Deoarece simptomele neurologice pot fi un semn de hipoparatiroidism necontrolat, pacienților cu tulburări de cogniție sau atenție trebuie să li se recomande să nu conducă vehicule și să nu folosească utilajele până când simptomele nu se atenuează.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse în rândul pacienților tratați cu Natpar au fost hipercalcemie, hipocalcemie, și manifestările clinice asociate cu acestea, inclusiv cefalee, diaree, vărsături, parestezie, hipoestezie și hipercalcemie. În studiile clinice, aceste reacții au fost în general de severitate ușoară până la moderată și tranzitorii, și au fost abordate terapeutic prin ajustarea dozelor de Natpar, calciu și/sau vitamina D activă (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate la pacienții tratați cu Natpar în studiile clinice controlate cu placebo și în experiența după punerea pe piață sunt prezentate mai jos, conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și frecvență. Frecvențele au fost definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Toate reacțiile adverse identificate în experiența după punerea pe piață sunt scrise *cu litere cursive*.

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări ale sistemului imunitar			<i>Reacții de hipersensibilitate (dispnee, angioedem, urticarie, erupție cutanată tranzitorie)</i>
Tulburări metabolice și de nutriție	hipercalcemie, hipocalcemie	hipomagneziemie [†] , tetanie [†]	
Tulburări psihice		anxietate [†] , insomnie*	
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee* [†] , hipoestezie [†] , parestezie [†]	somnolență*	
Tulburări cardiace		palpitații* [†]	
Tulburări vasculare		hipertensiune arterială*	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		tuse [†]	
Tulburări gastro-intestinale	diaree* [†] , greață*, vărsături*	durere la nivelul etajului abdominal superior*	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	artralgie*, spasme musculare [†]	contractii musculare involuntare [†] , durere musculoscheletică [†] , mialgie [†] , durere cervicală [†] , durere la nivelul extremităților	
Tulburări renale și ale căilor urinare		hipercalcemie*, polakiurie [†]	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		astenie*, durere toracică [†] , oboseală, reacții la nivelul locului de injectare, sete*	

Investigații diagnostice		rezultat pozitiv la titrarea anticorpului anti-HTP, valoare scăzută a 25-hidroxicolecalcife rolului din sânge [†] , concentrație plasmatică scăzută a vitaminei D	
--------------------------	--	---	--

*Semne și simptome posibil asociate cu hipercalcemia care au fost observate în studiile clinice.

[†]Semne și simptome posibil asociate cu hipocalcemia care au fost observate în studiile clinice.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipercalcemia și hipocalcemia au fost constatate frecvent în perioada de stabilire treptată a dozei. Riscul de hipocalcemie gravă a fost cel mai mare după oprirea administrării Natpar. În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate cazuri de hipocalcemie care au dus la convulsii (vezi pct. 4.4).

Reacții la nivelul locului de injectare

În studiul controlat cu placebo, 9,5 % (8/84) dintre pacienții tratați cu Natpar și 15 % (6/40) dintre pacienții la care s-a administrat placebo au prezentat o reacție la locul de injectare; toate reacțiile au fost de severitate ușoară sau moderată.

Imunogenitate

În concordanță cu proprietățile cu potențial imunogen al medicamentelor care conțin peptide, administrarea de Natpar poate declanșa producerea de anticorpi. În studiul controlat cu placebo efectuat la adulții cu hipoparatiroidism, incidența prezenței de anticorpi anti-hormon paratiroidian (HPT) a fost de 8,8 % (3/34) la pacienții cărora li s-a administrat subcutanat o doză de Natpar de 50-100 micrograme și de 5,9 % (1/17) la care s-a administrat placebo, o dată pe zi, timp de 24 de săptămâni.

În toate studiile clinice efectuate la pacienții cu hipoparatiroidism, după tratamentul cu Natpar timp de maximum 7,4 ani, rata de incidență a imunogenității a fost de 16/87 (18,4%) și nu a părut să crească în timp. Acești 16 pacienți au avut un titru scăzut al anticorpilor anti-HPT, iar 12 dintre aceștia au prezentat ulterior un rezultat negativ pentru anticorpi. Caracterul aparent tranzitoriu al anticorpilor anti-HPT se datorează, probabil, titrului scăzut. Doi dintre acești pacienți au avut anticorpi cu activitate de neutralizare; la acești pacienți, răspunsul clinic s-a menținut fără dovezi de reacții adverse asociate cu sistemul imunitar.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozajul poate provoca hipercalcemie, ale cărei simptome pot include palpitații cardiace, modificări ale electrocardiogramei, hipotensiune arterială, greață, vărsături, amețeală și cefalee. Hipercalcemia severă poate pune viața în pericol și necesită îngrijire medicală de urgență și monitorizare atentă (vezi pct. 4.4).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: homeostazia calciului, hormoni paratiroidieni și analogi, codul ATC: H05AA03

Mecanism de acțiune

Hormonul paratiroidian (HPT) endogen este secretat de glandele paratiroide sub forma unei polipeptide formate din 84 de aminoacizi. HPT acționează prin intermediul receptorilor pentru hormonul paratiroidian aflați pe suprafața celulelor, prezenți în țesutul osos, renal și nervos. Receptorii pentru hormonul paratiroidian aparțin unei familii de receptori cuplați cu proteine G (GPCR).

HPT are diverse funcții fiziologice critice, care includ rolul său central în modularea valorilor calciului și fosfatului seric în limite strict reglate, reglarea excreției renale a calciului și fosfatului, activarea vitaminei D, și menținerea turnover-ului osos normal.

Natpar este produs în *E. coli* utilizând tehnologia ADN-ului recombinant și este identic cu secvența de 84 de aminoacizi a hormonului paratiroidian uman endogen.

Efecte farmacodinamice

HPT (1-84) este principalul reglator al homeostaziei calciului plasmatic. La nivelul rinichilor, HPT (1-84) crește reabsorbția tubulară renală a calciului și favorizează excreția fosfatului.

Efectul global al HPT este de a crește concentrația serică a calciului, a reduce excreția urinară a calciului și a scădea concentrația serică a fosfatului.

Natpar are aceeași secvență de aminoacizi primari ca hormonul paratiroidian endogen și se poate preconiza că va avea aceleași acțiuni fiziologice.

Eficacitate și siguranță clinică

Datele despre siguranța și eficacitatea clinică ale Natpar la adulții cu hipoparatiroidism derivă dintr-un studiu randomizat, controlat cu placebo și un studiu de extensie deschis. În aceste studii, Natpar a fost autoadministrat prin injectare subcutanată, în doze zilnice de 25-100 micrograme.

Studiul 1 – REPLACE

Obiectivul acestui studiu a fost de a menține valorile calciului seric prin administrarea de Natpar, concomitent cu reducerea sau substituirea calciului oral și a vitaminei D în formă activă. Studiul a fost un studiu multicentric, cu durata de 24 de săptămâni, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. În acest studiu, pacienții cu hipoparatiroidism cronic, care erau tratați cu calciu și forme active ale vitaminei D (metabolit sau analogi ai vitaminei D) au fost randomizați pentru tratament cu Natpar (n=84) sau administrare de placebo (n=40). Vârsta medie a fost de 47,3 ani (interval de la 19 la 74 de ani); 79 % au fost femei. Pacienții aveau hipoparatiroidism de 13,6 ani, în medie.

La randomizare, dozele de forme active ale vitaminei D au fost reduse cu 50 %, iar pacienții au fost randomizați pentru tratament cu Natpar 50 micrograme pe zi sau administrare de placebo.

Randomizarea a fost urmată de o fază de stabilire treptată a dozei de Natpar, cu durata de 12 săptămâni, și o fază de menținere a dozei de Natpar, cu durata de 12 săptămâni.

90 % dintre pacienții randomizați au finalizat 24 de săptămâni de tratament.

Pentru analiza de eficacitate, subiecții care au îndeplinit trei componente ale unui criteriu de răspuns tripartit au fost considerați pacienți care au răspuns la tratament. Pacientul cu răspuns la tratament a fost definit utilizând un criteriu final principal de eficacitate compus, format din reducerea cu cel puțin 50 % a dozei de vitamina D în formă activă față de valoarea inițială ȘI o reducere de cel puțin 50 % a dozei de calciu administrat oral față de valoarea inițială ȘI o concentrație a calciului seric total, corectată cu albuminemia, menținută sau normalizată față de valoarea inițială ($\geq 1,875$ mmol/l), fără a depăși limita superioară a valorilor normale de laborator.

La finalul tratamentului, 46 din 84 (54,8 %) de pacienți tratați cu Natpar au atins criteriul final principal, în comparație cu 1 din 40 (2,5 %) de pacienți din grupul cu administrare de placebo ($p < 0,001$).

În săptămâna 24, pentru pacienții care au finalizat studiul, 34 din 79 (43 %) de pacienți tratați cu Natpar erau independenți de tratamentul cu vitamina D în formă activă și utilizau maximum 500 mg de citrat de calciu, în comparație cu 2 din 33 (6,1 %) de pacienți din grupul cu administrare de placebo ($p < 0,001$).

La șaiszeci și nouă la sută (58 din 84) dintre subiecții randomizați pentru tratament cu Natpar s-a înregistrat o reducere ≥ 50 % a dozei calciului administrat oral în comparație cu 7,5 % (3 din 40) dintre subiecții randomizați în grupul cu administrare de placebo. Media procentuală a schimbării schemei terapeutice cu calciu administrat oral, față de valoarea inițială a fost de -51,8 % (abatere standard 44,6) la subiecții tratați cu Natpar, în comparație cu 6,5 % (abatere standard 38,5) la pacienții din grupul la care s-a administrat placebo ($p < 0,001$). În plus, la 87 % (73 din 84) dintre pacienții tratați cu Natpar s-a înregistrat o reducere ≥ 50 % a dozei de vitamină D în formă activă administrată oral, în comparație cu 45 % (18 din 40) dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo.

Studiul 2 – RACE

Studiul 2 este un studiu de extensie, deschis, pe termen lung, care acoperă o perioadă de 6 ani, cu doză zilnică de Natpar cu administrare subcutanată la subiecții cu hipoparatiroidism care au finalizat studiile anterioare cu Natpar.

În studiu au fost înrolați în total 49 de subiecți. Subiecții au utilizat doze de 25 micrograme, 50 micrograme, 75 micrograme sau 100 micrograme pe zi, pe o perioadă maximă de aproximativ 72 de luni (media 2038 de zile [$\sim 5,6$ ani]). Durata minimă de expunere la Natpar a fost de 41 de zile, iar cea maximă a fost de 2497 de zile ($\sim 6,8$ ani).

61,2% (30/49) dintre subiecți au atins criteriul final principal de eficacitate la finalul tratamentului, definit ca o concentrație a calciului seric total, corectată cu albuminemia, menținută sau normalizată față de valoarea inițială, fără a depăși limita superioară a valorilor normale de laborator; comparativ cu momentul inițial, o reducere de ≥ 50 % a dozei zilnice de calciu administrat oral suplimentar sau o doză ≤ 500 mg; și, comparativ cu momentul inițial, o reducere de ≥ 50 % a dozei zilnice de calcitriol administrat suplimentar sau o doză $\leq 0,25$ μg .

Rezultatele demonstrează durabilitatea efectelor fiziologice ale Natpar pe durata a 72 de luni, inclusiv menținerea mediei valorilor calciului seric total, corectate cu albuminemia ($n=49$, 2,09 (DS 0,174) mmol/l la momentul inițial; $n=38$, 2,08 (DS 0,167) mmol/l la 72 de luni), o scădere a fosfatului seric ($n=49$, 1,56 (DS 0,188) mmol/l la momentul inițial; $n=36$, 1,26 (DS 0,198) mmol/l la 72 de luni) și menținerea produsului calciu x fosfat la valori normale ($< 4,4$ mmol²/l²) pentru toți subiecții ($n=49$ la momentul inițial; $n=36$ la 72 de luni).

Efectele pe termen lung au inclus o scădere a excreției medii urinare a calciului până la valori cuprinse în intervalul normal ($n=48$, 8,92 (DS 5,009) mmol/zi la momentul inițial; $n=32$, 5,63 (DS 3,207) mmol/zi la 72 de luni) și stabilizarea concentrațiilor medii ale creatininei serice la valori normale ($n=49$, 84,7 (DS 18,16) $\mu\text{mol/l}$ la momentul inițial; $n=38$, 78,2 (DS 18,52) $\mu\text{mol/l}$ la 72 de luni). În plus, s-a înregistrat o menținere a densității minerale osoase normale.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Natpar la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți pentru indicația de hipoparatiroidism (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agencia Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica Natpar după administrarea subcutanată la nivelul coapsei la subiecții cu hipoparatiroidism a fost în concordanță cu cea observată la femeile sănătoase în perioada post-menopauză cărora li s-a administrat hormon paratiroidian la nivelul coapsei și abdomenului.

Absorbție

Natpar administrat subcutanat a avut o biodisponibilitate absolută de 53 %.

Distribuție

După administrarea intravenoasă, Natpar are un volum de distribuție de 5,35 l la starea de echilibru.

Metabolizare

Studiile *in vitro* și *in vivo* au demonstrat că clearance-ul Natpar este în primul rând un proces hepatic, rinichii având rol secundar.

Eliminare

La nivelul ficatului, hormonul paratiroidian este clivat de catepsine. La nivelul rinichilor, hormonul paratiroidian și fragmentele C-terminale sunt eliminate prin filtrare glomerulară.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Hormonul paratiroidian (ADNr) a fost evaluat într-un studiu deschis de farmacocinetică/farmacodinamică în care 7 pacienți cu hipoparatiroidism au utilizat doze unice de 50 și 100 micrograme, administrate subcutanat, cu un interval de pauză de 7 zile între administrarea dozelor.

Natpar atinge concentrația plasmatică maximă (T_{max} mediu) în interval de 5 până la 30 de minute, și o a doua concentrație plasmatică maximă, de obicei mai mică, în interval de 1 până la 2 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare aparent ($t_{1/2}$) a fost de 3,02 ore pentru doza de 50 micrograme, respectiv de 2,83 de ore pentru doza de 100 micrograme. Creșterile medii maxime ale valorilor calciului seric, care s-au produs la 12 ore, au fost de aproximativ 0,125 mmol/l pentru doza de 50 micrograme și de 0,175 mmol/l pentru doza de 100 micrograme.

Efectul asupra metabolismului mineral

Tratamentul cu Natpar crește concentrația calciului seric la pacienții cu hipoparatiroidism, iar acest efect este dependent de doză. După o injecție unică cu hormon paratiroidian (ADNr), valoarea medie a calciului seric total a atins maximul între 10 și 12 ore. Răspunsul în ceea ce privește calcemia este susținut timp de peste 24 de ore după administrare.

Excreția urinară a calciului

Tratamentul cu Natpar determină o scădere a excreției urinare a calciului cu 13 % și 23 % (la doza de 50 micrograme, respectiv 100 micrograme) și atinge o valoare minimă absolută după 3 până la 6 ore, după care revine la valorile de dinainte de administrare, în interval de 16 până la 24 de ore.

Fosfatul

După administrarea Natpar, valorile fosfatului seric scad proporțional cu valorile HPT (1-84) în primele 4 ore și persistă timp de 24 de ore după injectare.

Vitamina D în formă activă

Valorile $1,25(OH)_2D$ seric cresc după administrarea unei doze unice de Natpar și ating valoarea maximă după aproximativ 12 ore, revenind după 24 de ore la valori apropiate de valoarea inițială. A fost observată o creștere mai mare a valorilor $1,25(OH)_2D$ seric în cazul dozei de 50 micrograme decât

în cazul dozei de 100 micrograme, probabil datorită inhibării directe de către calciul seric a enzimei de la nivel renal 25-hidroxivitamina D-1-hidroxilază.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Un studiu farmacocinetic efectuat la subiecți fără hipoparatiroidism a fost realizat la 6 bărbați și 6 femei cu insuficiență hepatică moderată [scor 7-9 pe scala Child-Pugh (Grad B)], în comparație cu un grup corespondent de 12 subiecți cu funcție hepatică normală. După administrarea subcutanată a unei doze unice de 100 micrograme, media C_{max} și valorile C_{max} corectate pentru valoarea inițială au fost cu 18 % până la 20 % mai mari la pacienții cu insuficiență moderată decât la cei cu funcție normală. Nu au existat diferențe vizibile între cele 2 grupuri cu funcție hepatică diferită în ce privește profilul concentrației calciului seric total în timp. Nu se recomandă ajustarea dozei de Natpar la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu există date cu privire la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală

Farmacocinetica după administrarea subcutanată a unei doze unice de 100 micrograme de Natpar a fost evaluată la 16 subiecți fără insuficiență renală [clearance-ul creatininei (Cl_{cr}) > 80 ml/min] și la 16 subiecți cu insuficiență renală. Concentrația maximă medie (C_{max}) a HPT după administrarea unei doze de 100 micrograme de hormon paratiroidian (ADNr) la subiecții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (Cl_{cr} 30 până la 80 ml/min) a fost cu aproximativ 23 % mai mare decât cea observată la subiecții cu funcție renală normală. Expunerea la HPT, măsurată prin $ASC_{0-ultim}$ și $ASC_{0-ultim}$ corectată pentru valoarea inițială a fost cu aproximativ 3,9 %, respectiv 2,5 % mai mare decât cea observată la subiecții cu funcție renală normală.

Pe baza acestor rezultate, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (Cl_{cr} 30-80 ml/min). Nu au fost efectuate studii la pacienții care efectuează ședințe de dializă renală. Nu există date cu privire la pacienții cu insuficiență renală severă.

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date privind farmacocinetica la copii și adolescenți.

Vârstnici

Studiile clinice cu Natpar nu au inclus un număr suficient de subiecți cu vârsta de 65 de ani și peste pentru a determina dacă răspunsul acestor subiecți este diferit de răspunsul subiecților mai tineri.

Sexul

În studiul REPLACE nu au fost observate diferențe relevante legate de sex.

Greutatea

Nu sunt necesare ajustări ale dozei în funcție de greutatea corporală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, mutagenitatea, toxicitatea asupra fertilității și a funcției de reproducere, și toleranța locală.

Șobolanii tratați cu injecții zilnice cu Natpar, timp de 2 ani, au prezentat formarea exagerată de masă osoasă, dependentă de doză, și o incidență crescută a tumorilor osoase, inclusiv osteosarcom, cel mai probabil din cauza unui mecanism negenotoxic. Din cauza diferențelor de fiziologie osoasă dintre șobolan și om, relevanța clinică a acestor constatări nu este cunoscută. În studiile clinice nu au fost observate osteosarcoame.

Natpar nu a avut un efect advers asupra fertilității sau dezvoltării embrionare precoce la șobolani, asupra dezvoltării embrio-fetale la șobolani și iepuri, sau asupra dezvoltării pre/postnatale la șobolani. O cantitate minimă de Natpar este excretată în laptele femelelor de șobolan.

Maimuțele cărora li s-au administrat subcutanat doze zilnice timp de 6 luni au prezentat o creștere a mineralizării tubulare renale la valori de expunere de 2,7 ori mai mari decât valorile clinice de expunere la doza maximă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Clorură de sodiu

Manitol

Acid citric monohidrat

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Solvent

Metacrezol

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Soluția reconstituită

După reconstituire, stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării a soluției, a fost demonstrată pentru maximum 14 zile, când a fost păstrată în frigider (2°C – 8°C) și pentru maximum 3 zile când a fost păstrată afară din frigider, la temperaturi sub 25°C, pe durata perioadei de utilizare de 14 zile.

A se ține stiloul care conține un cartuș reconstituit bine închis, pentru a fi protejat de lumină.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se ține cartușul în suportul de cartuș, în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cartușul bicameral din interiorul suportului pentru cartuș este din sticlă de tip I, prevăzut cu 2 dopuri din cauciuc bromobutilic, capsă sertizată (din aluminiu) și sigiliu din cauciuc bromobutilic.

Natpar 25 micrograme

Fiecare cartuș din suportul pentru cartuș de culoare mov conține 350 micrograme de hormon paratiroidian (ADNr) sub formă de pulbere în prima cameră și 1000 microlitri de solvent în a doua cameră (ceea ce corespunde la 14 doze).

Natpar 50 micrograme

Fiecare cartuș din suportul pentru cartuș de culoare roșie conține 700 micrograme de hormon paratiroidian (ADNr) sub formă de pulbere în prima cameră și 1000 microlitri de solvent în a doua cameră (ceea ce corespunde la 14 doze).

Natpar 75 micrograme

Fiecare cartuș din suportul pentru cartuș de culoare gri conține 1050 micrograme de hormon paratiroidian (ADNr) sub formă de pulbere în prima cameră și 1000 microlitri de solvent în a doua cameră (ceea ce corespunde la 14 doze).

Natpar 100 micrograme

Fiecare cartuș din suportul pentru cartuș de culoare albastră conține 1400 micrograme de hormon paratiroidian (ADNr) sub formă de pulbere în prima cameră și 1000 microlitri de solvent în a doua cameră (ceea ce corespunde la 14 doze).

Mărime de ambalaj: cutie cu 2 cartușe.

Culorile cutiilor/cartușelor sunt utilizate pentru a indica diferitele concentrații:

25 micrograme – mov

50 micrograme – roșu

75 micrograme – gri

100 micrograme – albastru

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Hormonul paratiroidian (ADNr) este injectat utilizând cartușul cu un stilou injector reutilizabil. Fiecare stilou injector trebuie utilizat de un singur pacient. Pentru fiecare injecție trebuie să se utilizeze un ac steril nou. A se utiliza ace de 31 G x 8 mm pentru stiloul injector. După reconstituire, lichidul trebuie să fie incolor și practic să nu conțină particule străine; hormonul paratiroidian (ADNr) nu trebuie utilizat dacă soluția reconstituită este tulbure, colorată sau conține particule vizibile.

A NU SE AGITA în timpul reconstituirii sau după reconstituire; agitarea poate provoca denaturarea substanței active.

A se citi instrucțiunile de utilizare incluse în prospect, înainte de a folosi stiloul reutilizabil.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1078/001

EU/1/15/1078/002

EU/1/15/1078/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 aprilie 2017

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 martie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt menționate în Articolul 9 al Regulamentului (CE) Nr. 507/2006 și, pentru conformitate, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS privind siguranța la interval de 6 luni.

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare (SSPA): pentru a colecta date pe termen lung referitoare la eficacitate și siguranța clinică, DAPP va depune rezultatele unui studiu bazat pe date derivate dintr-un registru al pacienților cu hipoparatiroidism care sunt tratați cu NATPAR. DAPP va colecta datele referitoare la criteriile finale de evaluare clinice care pot fi măsurate obiectiv (caracteristici osoase, calcificarea țesuturilor moi și funcția renală), precum și date referitoare la hipercalcemie și calitatea vieții.	DAPP va planifica includerea în RPAS a rapoartelor periodice din registru privind progresul.
Raportul final al studiului clinic trebuie să fie depus până la	31 decembrie 2035.

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin „aprobare condiționată” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (4) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru confirmarea suplimentară a eficacității și siguranței NATPAR în tratamentul pacienților cu hipoparatiroidism cronic care nu poate fi controlat în mod adecvat cu tratamentul standard administrat în monoterapie, DAPP va realiza un studiu randomizat, controlat, pentru a compara NATPAR cu standardul de îngrijire și cu o terapie alternativă, în conformitate cu un protocol stabilit de comun acord.	
Raportul studiului clinic va fi depus până la:	30 iunie 2025

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Natpar 25 micrograme/doză pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Natpar 50 micrograme/doză pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Natpar 75 micrograme/doză pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Natpar 100 micrograme/doză pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Hormon paratiroidian (ADNr)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare doză conține hormon paratiroidian (ADNr) 25 micrograme în 71,4 microlitri de soluție, după reconstituire.

Fiecare cartuș conține hormon paratiroidian (ADNr) 350 micrograme.

Fiecare doză conține hormon paratiroidian (ADNr) 50 micrograme în 71,4 microlitri de soluție, după reconstituire.

Fiecare cartuș conține hormon paratiroidian (ADNr) 700 micrograme.

Fiecare doză conține hormon paratiroidian (ADNr) 75 micrograme în 71,4 microlitri de soluție, după reconstituire.

Fiecare cartuș conține hormon paratiroidian (ADNr) 1050 micrograme.

Fiecare doză conține hormon paratiroidian (ADNr) 100 micrograme în 71,4 microlitri de soluție, după reconstituire.

Fiecare cartuș conține hormon paratiroidian (ADNr) 1400 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, manitol, acid citric monohidrat, metacrezol, hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2 cartușe în suporturile pentru cartuș aferente

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

A se utiliza cu dispozitivul pentru amestecare, stiloul injector Natpar, ace pentru stiloul injector

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR
--

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Eliminați cartușul cu conținutul amestecat după 14 zile.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține cartușul în suportul pentru cartuș, în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1078/001

EU/1/15/1078/002

EU/1/15/1078/003

EU/1/15/1078/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Natpar 25

Natpar 50

Natpar 75

Natpar 100

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SUPORTULUI PENTRU CARTUȘ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Natpar 25 mcg/doză pulbere pentru soluție injectabilă
Natpar 50 mcg/doză pulbere pentru soluție injectabilă
Natpar 75 mcg/doză pulbere pentru soluție injectabilă
Natpar 100 mcg/doză pulbere pentru soluție injectabilă
Hormon paratiroidian (ADNr)
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

TEXT DE REAMINTIRE DE PE ETICHETĂ (inclus în cutie)
--

Ataşaţi acul înainte de mixare
A se vedea instrucţiunile de utilizare

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Natpar 25 micrograme/doză pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Natpar 50 micrograme/doză pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Natpar 75 micrograme/doză pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Natpar 100 micrograme/doză pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Hormon paratiroidian

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Natpar și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Natpar
3. Cum să utilizați Natpar
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Natpar
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni de utilizare

1. Ce este Natpar și pentru ce se utilizează

Ce este Natpar?

Natpar este un substitut hormonal pentru adulții cu activitate insuficientă a glandelor paratiroidiene, o afecțiune numită „hipoparatiroidism”.

Hipoparatiroidismul este o boală cauzată de valorile scăzute ale hormonului paratiroidian, care este produs de glandele paratiroide, aflate la nivelul gâtului. Acest hormon controlează cantitatea de calciu și fosfat din sânge și urină.

Dacă aveți valori prea scăzute ale hormonului paratiroidian, puteți avea valori scăzute ale calciului din sânge. Valorile scăzute ale calciului pot cauza simptome la nivelul multor organe, inclusiv la nivelul oaselor, inimii, pielii, mușchilor, rinichilor, creierului și nervilor. Pentru lista simptomelor determinate de valorile scăzute ale calciului, vezi pct. 4.

Natpar este o formă sintetică a hormonului paratiroidian, care ajută la menținerea valorilor normale ale calciului și fosfatului din sânge și urină.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Natpar

Nu utilizați Natpar

- dacă sunteți alergic la hormonul paratiroidian sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă faceți în prezent sau ați făcut radioterapie la nivelul scheletului
- dacă aveți cancer osos sau alte forme de cancer care s-au răspândit în oase
- dacă sunteți expus unui risc crescut de a dezvolta un cancer osos numit osteosarcom (de exemplu, dacă aveți boala Paget sau alte boli osoase)
- dacă analizele de sânge arată că aveți o creștere inexplicabilă a fosfatazei alcaline osoase
- dacă aveți pseudohipoparatiroidism, o boală rară în care organismul nu răspunde corect la hormonul paratiroidian produs de organism

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Natpar, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă sunteți tratat cu Natpar, este posibil să prezentați reacții adverse asociate cu valorile scăzute sau crescute ale calciului în sânge (vezi pct. 4 pentru aceste reacții adverse).

Aceste reacții au o probabilitate mai mare de apariție:

- când începeți prima dată tratamentul cu Natpar,
- dacă vă modificați doza de Natpar,
- dacă omiteți o injecție zilnică,
- dacă întrerupeți administrarea Natpar pe o perioadă scurtă de timp sau definitiv.

Este posibil să vi se recomande utilizarea de medicamente pentru a trata sau a preveni aceste reacții adverse, sau este posibil să vi se ceară să nu mai luați unele dintre medicamentele pe care le luați. Aceste medicamente includ calciul sau vitamina D.

Dacă simptomele dumneavoastră sunt severe, medicul dumneavoastră vă poate administra tratamente medicale suplimentare.

Medicul dumneavoastră vă va verifica valorile calciului. Este posibil să fie necesar să vă modificați doza de Natpar sau să întrerupeți injecțiile pe o perioadă scurtă de timp.

Analize și verificări

Medicul dumneavoastră va verifica modul în care răspundeți la tratament:

- în primele 7 zile de la începerea tratamentului și
- dacă vi se modifică doza.

Acest lucru se va realiza utilizându-se analize care măsoară valorile calciului din sângele sau urina dumneavoastră. Medicul vă poate spune să modificați cantitatea de calciu sau vitamina D pe care o luați (indiferent de formă, inclusiv alimentele bogate în calciu).

Adresați-vă medicului sau farmacistului dumneavoastră înainte de a utiliza Natpar, dacă aveți pietre la rinichi.

Copii și adolescenți

Natpar nu trebuie utilizat la copiii sau adolescenții cu vârsta sub 18 ani.

Natpar împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv:

- digoxină, numită și digitalină, un medicament pentru inimă

- medicamente utilizate pentru a trata osteoporoza, numite bifosfonați, de exemplu acid alendronic
- medicamente care modifică valorile calciului din sânge, de exemplu litium, sau unele medicamente utilizate pentru a crește cantitatea de urină (diuretice).

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Există informații limitate cu privire la siguranța Natpar la femeile gravide. S-a demonstrat că Natpar trece în lapte la femelele de șobolan, dar nu se cunoaște dacă Natpar trece în laptele uman.

Medicul dumneavoastră va decide dacă să începeți tratamentul cu Natpar. De asemenea, medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să luați în continuare acest medicament dacă rămâneți gravidă sau începeți să alăptați în timp ce faceți tratamentul.

Nu se cunoaște dacă Natpar are vreun efect asupra fertilității.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Natpar nu are niciun efect asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, hipoparatiroidismul în sine vă poate afecta capacitatea de concentrare. În cazul în care capacitatea de concentrare vă este afectată, nu trebuie să conduceți vehicule și să folosiți utilaje până când capacitatea dumneavoastră de concentrare se îmbunătățește.

Natpar conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Natpar

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va instrui cum să utilizați stiloul injector Natpar.

Natpar se administrează prin injecție subcutanată (sub piele), în fiecare zi, utilizând un stilou pentru a ajuta la injectarea medicamentului.

În acest prospect, „stiloul reutilizabil Natpar” este numit „stiloul Natpar” sau „stiloul”.

Doza

Doza inițială recomandată de Natpar este de 50 micrograme pe zi.

- Totuși, medicul dumneavoastră vă poate stabili o doză inițială de 25 micrograme pe zi, pe baza rezultatelor unei analize de sânge.
- După 2 până la 4 săptămâni, medicul dumneavoastră vă poate modifica doza.

Cantitatea de Natpar necesară diferă de la o persoană la alta. Persoane diferite pot avea nevoie de doze cuprinse între 25 și 100 micrograme de Natpar pe zi.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă spună să luați și alte medicamente, de exemplu suplimente de calciu sau vitamina D, pe durata tratamentului cu Natpar. Medicul dumneavoastră vă va spune ce cantitate trebuie să luați în fiecare zi.

Cum se utilizează stiloul injector

Citiți „pct. 7. Instrucțiuni de utilizare” din acest prospect înainte de a utiliza stiloul.

Nu utilizați stiloul injector dacă soluția este tulbure sau colorată sau conține particule vizibile.

Înainte de prima utilizare a stiloului injector, medicamentul trebuie să fie amestecat.

După ce ați amestecat medicamentul, stiloul Natpar este gata de utilizare, iar medicamentul poate fi injectat sub pielea coapsei. Injectați în cealaltă coapsă în ziua următoare, și continuați să injectați pe rând, în cele două coapse.

Se recomandă cu insistență ca de fiecare dată când vi se administrează o doză de Natpar, numele și numărul lotului medicamentului să fie notate, pentru a se ține evidența loturilor folosite.

Durata tratamentului

Continuați să utilizați Natpar atât timp cât medicul dumneavoastră vi-l prescrie.

Dacă utilizați mai mult Natpar decât trebuie

Dacă vă injectați accidental mai mult de o doză de Natpar într-o zi, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist.

Dacă uitați să utilizați Natpar

Dacă uitați să utilizați Natpar (sau nu puteți să vi-l injectați la ora obișnuită), faceți-vă injecția imediat ce puteți, dar nu injectați mai mult de o doză în aceeași zi.

Utilizați următoarea doză de Natpar a doua zi, la ora obișnuită. Este posibil să fie necesar să luați mai multe suplimente de calciu dacă prezentați semne de scădere a valorii calciului din sânge; vedeți pct. 4 pentru simptome.

Nu injectați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Natpar

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă vreți să întrerupeți tratamentul cu Natpar.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Următoarele potențiale reacții adverse grave pot apărea când se utilizează Natpar:

- Foarte frecvente: valori crescute ale calciului din sânge, care pot apărea mai frecvent la începutul tratamentului cu Natpar.
- Foarte frecvente: valori scăzute ale calciului din sânge; acestea pot apărea mai frecvent dacă întrerupeți brusc tratamentul Natpar.

Simptomele asociate cu valorile crescute sau scăzute ale calciului sunt incluse în lista de mai jos. Dacă manifestați oricare dintre aceste reacții adverse, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Alte reacții adverse includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- dureri de cap^{*,†}
- furnicături și amorțeală la nivelul pielii[†]
- diaree^{*,†}
- greață și vărsături^{*}
- durere la nivelul articulațiilor^{*}
- spasme musculare[†]

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- stare de neliniște sau anxietate[†]
- probleme de somn (somniază în timpul zilei sau dificultate de a dormi noaptea)^{*}
- bătăi ale inimii rapide sau neregulate^{*,†}
- creștere a tensiunii arteriale^{*}
- tuse[†]
- durere de stomac^{*}
- spasme sau crampe musculare[†]
- durere musculară[†]
- durere la nivelul gâtului[†]
- durere la nivelul brațelor și picioarelor
- valori crescute ale calciului în urină^{*}
- nevoia de a urina des[†]
- oboseală și lipsă de energie^{*}
- durere în piept
- înroșire și durere la locul injectării
- sete^{*}
- anticorpi (produși de sistemul imunitar al corpului) împotriva Natpar
- medicul poate identifica în analizele dumneavoastră de sânge valori scăzute ale vitaminei D și magneziului[†]

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- reacții alergice (hipersensibilitate), cum sunt: umflare a feței, buzelor, gurii sau limbii; dificultăți la respirație; mâncărimi; erupție trecătoare pe piele; urticarie
- convulsii (episoade convulsive) din cauza concentrațiilor scăzute de calciu în sânge[†]

* Este posibil ca aceste reacții adverse să fie asociate cu valorile crescute ale calciului din sânge.

† Este posibil ca aceste reacții adverse să fie asociate cu valorile scăzute ale calciului din sânge.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Natpar

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cartuș și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Înainte de amestecare

- A se păstra la frigider (2 °C-8 °C).
- A nu se congela.
- A se ține cartușul în suportul pentru cartuș, în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

După amestecare

- A se păstra la frigider (2 °C-8 °C).
- A nu se congela.
- A se ține stiloul injector care conține un cartuș amestecat bine închis, pentru a fi protejat de lumină.
- Nu utilizați acest medicament după mai mult de 14 zile de la amestecare.
- Nu utilizați acest medicament dacă nu a fost păstrat corect.
- Înainte de a atașa un ac nou la stiloul injector Natpar, verificați dacă soluția este limpede și incoloră. Puteți observa frecvent mici bule. Nu utilizați acest medicament dacă observați că a devenit tulbure, s-a colorat sau conține particule vizibile.

Nu aruncați niciun medicament pe calea reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Natpar

Substanța activă este hormonul paratiroidian (ADNr).

Este disponibil în 4 cartușe cu concentrații diferite (fiecare cartuș conține 14 doze):

Natpar 25 micrograme

Fiecare doză conține hormon paratiroidian 25 micrograme în 71,4 microlitri de soluție, după reconstituire.

Natpar 50 micrograme

Fiecare doză conține hormon paratiroidian 50 micrograme în 71,4 microlitri de soluție, după reconstituire.

Natpar 75 micrograme

Fiecare doză conține hormon paratiroidian 75 micrograme în 71,4 microlitri de soluție, după reconstituire.

Natpar 100 micrograme

Fiecare doză conține hormon paratiroidian 100 micrograme în 71,4 microlitri de soluție, după reconstituire.

Celelalte componente din cartuș (pentru toate concentrațiile) sunt:

În pulbere:

- clorură de sodiu
- manitol
- acid citric monohidrat
- hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

În solvent:

- metacrezol

- apă pentru preparate injectabile

Cum arată Natpar și conținutul ambalajului

Fiecare cartuș de Natpar conține medicament sub formă de pulbere și solvent care se amestecă pentru a constitui o soluție injectabilă. Cartușul este din sticlă și are un sigiliu de cauciuc. Cartușul este conținut într-un suport din plastic pentru cartuș

Natpar este disponibil în cutie cu 2 cartușe, aflate în interiorul suporturilor pentru cartuș.

Culoarea cutiei/cartușului arată concentrația medicamentului Natpar:

Natpar 25 micrograme/doză
Cartuș mov.

Natpar 50 micrograme/doză
Cartuș roșu.

Natpar 75 micrograme/doză
Cartuș gri.

Natpar 100 micrograme/doză
Cartuș albastru.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

7. Instrucțiuni de utilizare

Acest ghid are rolul de a vă ajuta să pregătiți, să vă injectați și să păstrați stiloul injector Natpar.

Aceste instrucțiuni sunt împărțite în 5 etape

Familiarizarea cu componentele stiloului Natpar și cu medicamentul Natpar
Prepararea și amestecarea Natpar
Pregătirea stiloului Natpar
Administrarea dozei zilnice
Cum se păstrează medicamentul

Dacă aveți nevoie de ajutor în orice moment, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Puteți contacta, de asemenea, Takeda la medinfoEMEA@takeda.com.

Ce trebuie să știți înainte de a începe

- NU utilizați stiloul Natpar înainte ca medicul dumneavoastră sau asistenta medicală să vă fi arătat cum să-l utilizați.
- Utilizați aceste instrucțiuni de fiecare dată când amestecați medicamentul, vă pregătiți stiloul sau vă administrați o injecție, pentru a nu omite vreo etapă.
- Trebuie să atașați un ac nou la stiloul injector în fiecare zi.
- Trebuie să pregătiți un cartuș nou o dată la 14 zile.
- NU utilizați acest medicament dacă observați că a devenit tulbure, s-a colorat sau conține particule vizibile.
- Păstrați întotdeauna cartușul în frigider (la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C).
- NU congelați cartușul.
- NU utilizați un cartuș care a fost congelat.
- Aruncați toate cartușele cu amestec mai vechi de 14 zile.
- Utilizați o singură doză pe zi.
- Pentru a curăța stiloul injector Natpar, ștergeți exteriorul stiloului cu o cârpă umedă. NU INTRODUCEȚI stiloul injector în apă, nu îl spălați și nu îl curățați cu niciun lichid.
- Aruncați cartușul de Natpar folosit și acele folosite așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.
- Stiloul Natpar poate fi reutilizat până la cel mult 2 ani.

Familiarizarea cu componentele stiloului Natpar și cu medicamentul Natpar

Familiarizați-vă cu componentele stiloului Natpar

Componentele stiloului Natpar

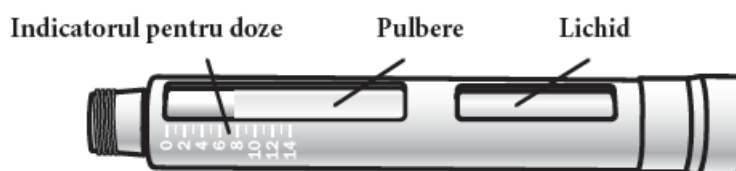
Notă: Dispozitivul de protecție pentru tijă (cartușul fals) protejează tija în timpul transportului de la fabrică. Aruncați dispozitivul de protecție pentru tijă când sunteți gata să utilizați stiloul.



Cartușul Natpar

Cartușul Natpar conține medicamentul sub formă de pulbere și solventul cu care să amestecați pulberea. Trebuie să amestecați pulberea cu solventul în cartuș înainte de a utiliza stiloul Natpar.

- Fiecare cartuș conține 14 doze.
- Indicatorul de doze vă arată numărul de doze rămase în cartuș.



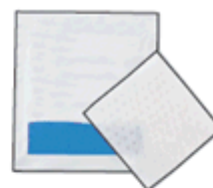
Alte materiale necesare:

Notă: Tampoanele impregnate cu alcool, acele pentru injecții și recipientul pentru obiecte ascuțite, rezistent la perforare, nu sunt incluse în ambalaj.

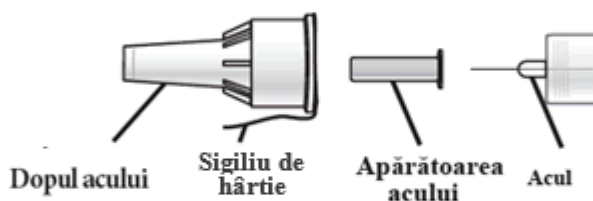
Jurnalul pentru evidența cartușelor cu medicament se află în aceste instrucțiuni de utilizare.



Utilizați tamponul impregnat cu alcool pentru a curăța locul de injecție



Ac de unică folosință (descompus în părțile componente)



Dispozitivul pentru amestecare



Prepararea și amestecarea Natpar

Trebuie să amestecați Natpar înainte de a-l putea utiliza. După ce medicamentul este amestecat, poate fi utilizat pentru cel mult **14** injecții (**14** doze).

Dacă aceasta este prima dată când vă administrați dumneavoastră Natpar, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor îndruma pas cu pas în procedura de amestecare a cartușului Natpar.

1. Când vă pregătiți să vă injectați o doză, nu uitați să scoateți cartușul Natpar din frigider.

Notă: trebuie să păstrați cartușul în permanență în frigider, în afară de momentele în care vă pregătiți și vă injectați medicamentul.



- Spălați-vă și ștergeți-vă pe mâini.
 - Pregătiți-vă materialele, inclusiv:
 - Dispozitivul pentru amestecare
 - Un cartuș Natpar nou din frigider
 - Un ac nou de unică folosință pentru stilou
 - Recipient pentru obiecte ascuțite, rezistent la perforare
 - Creion sau pix cu care să notați data la care ați amestecat cartușul
 - Jurnalul pentru evidența cartușelor cu medicament (aflat în aceste instrucțiuni de utilizare)
 - Stiloul Natpar cu care să vă injectați medicamentul
 - Aceste instrucțiuni de utilizare
2. Notați data în jurnalul pentru evidența cartușelor cu medicament.

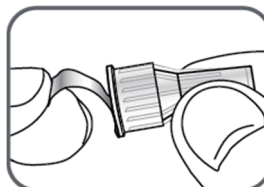
Jurnalul pentru evidența cartușelor cu medicament

Instrucțiuni:

- Notați data de astăzi în spațiul de lângă „**Data amestecării**”.
- Notați data de peste **14** zile în spațiul de lângă „**Data aruncării**” (aceeași zi a săptămânii, peste **2** săptămâni).
- Aruncați cartușul în „**Data aruncării**”, chiar dacă în cartuș a mai rămas medicament. **Nu** utilizați cartușul în „**Data aruncării**”.
- **Trebuie** să atașați un ac la stiloul injector pentru a amesteca un nou cartuș.

Cartușul 1	
Data amestecării:	___/___/___
Data aruncării:	___/___/___ (Aceași zi a săptămânii, peste 2 săptămâni)
Cartușul 2	
Data amestecării:	___/___/___
Data aruncării:	___/___/___ (Aceași zi a săptămânii, peste 2 săptămâni)

3. Scoateți sigiliul de hârtie de pe dopul acului.



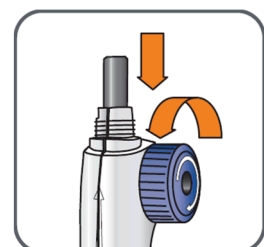
4. **Înșurubați acul stiloului pe cartus, în sens orar.**

- Asigurați-vă că acul stiloului este drept și bine fixat pe cartuș (marginea mai lată a dopului acului trebuie să atingă „umărul” cartușului).
- **Nu** scoateți dopul acului sau apărătoarea acului înainte de a fi gata să vă administrați medicamentul.



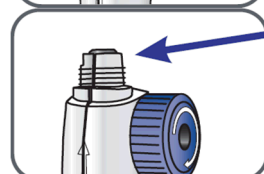
5. Rotiți roțița dispozitivului pentru amestecare în sens opus acelor de ceasornic, pentru a coborî tija, dacă aceasta nu este deja coborâtă.

- Asigurați-vă că tija din dispozitivul pentru amestecare arată ca în ilustrație (complet retrasă).



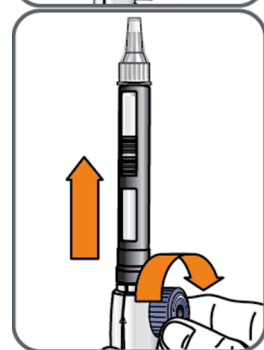
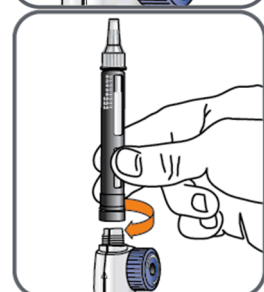
6. Înșurubați cartușul Natpar pe dispozitivul de amestecare, în sensul acelor de ceasornic.

- Acul stiloului injector trebuie să fie bine fixat.

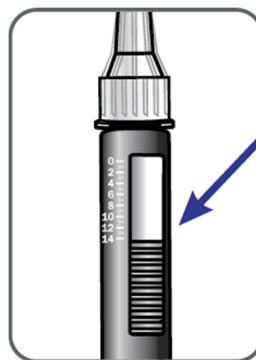


7. **Ținând dopul acului îndreptat în sus,** rotiți încet roțița în sensul acelor de ceasornic, până când opritoarele din interiorul cartușului nu se mai mișcă, **iar roțița se rotește liber.**

- Țineți acul îndreptat în sus.
- **NU** țineți dispozitivul pentru amestecare înclinat.

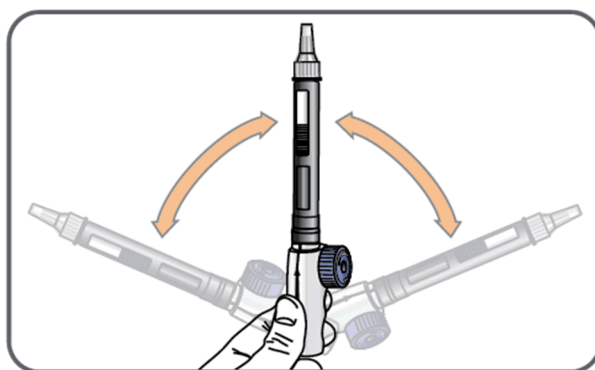


8. Asigurați-vă că opritoarele arată ca în ilustrație și rămân împreună.



9. Țineți dispozitivul pentru amestecare cu cartușul atașat cu acul îndreptat în sus și mișcați **ușor** cartușul dintr-o parte în alta (de la ora 9 la ora 3 pe cadranul imaginar al ceasului), de circa 10 ori, pentru a **dizolva pulberea** din cartuș.

- **NU agitați cartușul.**
- Asigurați-vă că acul este îndreptat în sus.
- Puneți jos dispozitivul pentru amestecat cu cartușul atașat și așteptați 5 minute pentru ca pulberea să se dizolve complet.

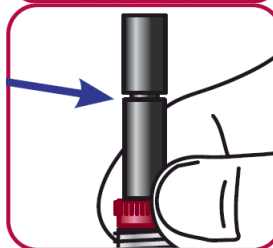
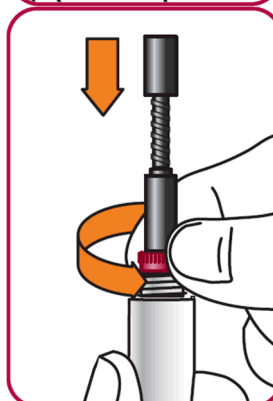
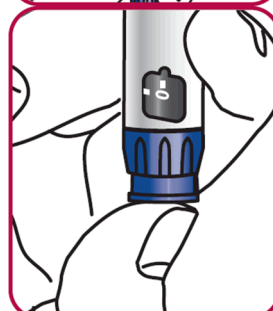
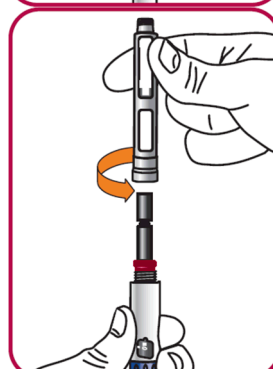
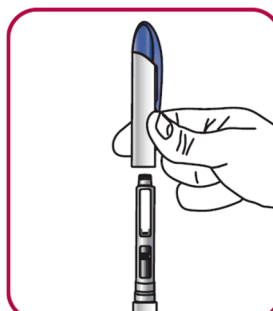


Verificați soluția înainte de a vă **administra fiecare doză zilnică**. Dacă soluția este tulbure, conține particule vizibile sau nu este incoloră după 5 minute, **nu utilizați acest medicament**. **Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale**. Este normal să observați mici bule.

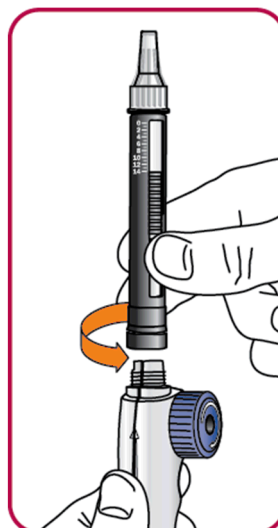
Pregătirea stiloului Natpar

Veți pregăti stiloul Natpar **o dată** la **14 zile**.

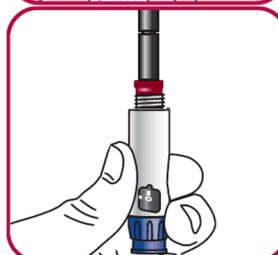
1. Luați stiloul și scoateți-i capacul. Păstrați capacul pentru a-l folosi mai târziu.
2. Deșurubați în sens opus acelor de ceasornic dispozitivul de protecție pentru tijă (**cartușul fals**) sau cartușul de medicament gol și aruncați-l într-un recipient pentru obiecte ascuțite rezistent la perforare.
3. Apăsăți butonul pentru injecție. Trebuie să vedeți cifra „0” în dreptul creștăturii din fereastra care indică numărul de doze. Dacă nu vedeți cifra „0” în dreptul creștăturii, apăsați butonul pentru injecție până când cifra se aliniază corect.
4. Coborâți tija. Dacă tija este extinsă, răsuciți în sens opus acelor de ceasornic inelul roșu închis, pentru a o coborî. Nu strângeți excesiv tija.
5. Verificați tija. Dacă este fixată corect, va exista un mic spațiu gol.



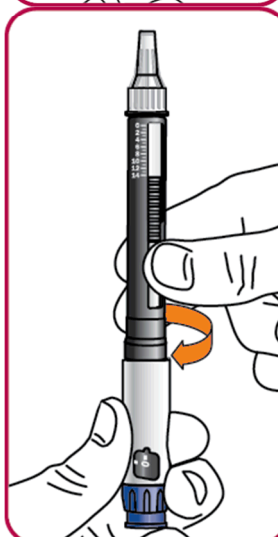
6. Deșurubați cartușul de pe dispozitivul pentru amestecare, în sens invers acelor de ceasornic, și puneți jos dispozitivul pentru amestecare.



7. Montați cartușul pe stilou. Apucați baza stiloului și țineți-l cu tija îndreptată în sus.

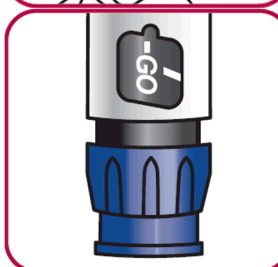


8. Ținând dopul acului îndreptat în sus, înșurubați cartușul pe stilou în sensul acelor de ceasornic, până când nu mai rămâne deloc spațiu între cartuș și stilou.

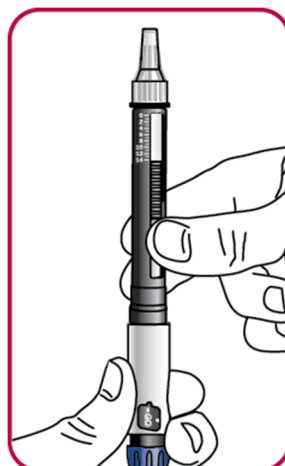


9. **Amorsarea stiloului Natpar.**

Rotiți selectorul de doză în sensul acelor de ceasornic, până când cuvântul „GO” („Start”) se află în dreptul creștăturii din fereastra care indică numărul de doze.

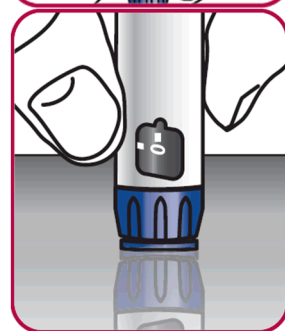


10. Țineți stiloul cu dopul acului îndreptat în sus.



11. Apăsați butonul pentru injecție pe o suprafață plană, de exemplu pe masă, până când cifra „0” se află în dreptul creștăturii din fereastra care indică numărul de doze.

- Este normal ca **una** sau **două** picături de lichid să apară pe ac în această etapă.
- **Nu** scoateți cartușul cu medicament din stilou înainte de „**Data aruncării**” sau înainte de golirea cartușului.
- Amorsați stiloul **o singură dată** pentru fiecare cartuș nou.



Administrarea dozei zilnice

NOTĂ: Dacă tocmai ați terminat amestecarea medicamentului și pregătirea stiloului injector, iar acul stiloului este montat, treceți direct la „Înainte de injectarea dozei zilnice” (etapa 6 de la acest punct) pentru instrucțiuni privind injectarea cu stiloul injector Natpar.

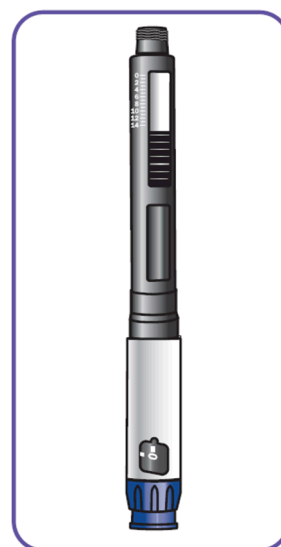
Dacă aveți nevoie de ajutor în orice moment, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

1. Spălați-vă și ștergeți-vă pe mâini.
2. Pregătiți-vă materialele, inclusiv:
 - Stiloul injector Natpar scos din frigider
 - Un ac nou de unică folosință pentru stilou
 - Recipient pentru obiecte ascuțite, rezistent la perforare
 - Tampon impregnat cu alcool

Notă: trebuie să păstrați în permanență în frigider cartușul amestecat în stiloul injector, în afară de momentele în care vă pregătiți și vă injectați medicamentul.

3. Verificați cartușul.

Scoateți capacul stiloului injector Natpar. În interior trebuie să fie cartușul amestecat.



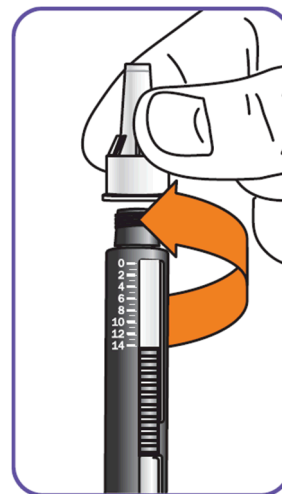
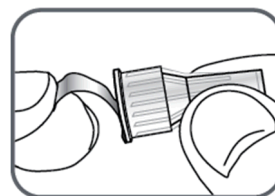
4. Înainte de a atașa un ac nou la stiloul injector, verificați:
 - Dacă soluția este limpede, **incoloră** și lipsită de particule vizibile. Este normal să observați mici bule.
Dacă lichidul nu este limpede, incolor sau lipsit de particule vizibile, **nu utilizați acest medicament. Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.**

Va trebui să pregătiți un nou cartuș Natpar dacă:

- Stiloul injector nu mai conține nicio doză (contorul dozelor indică „0”)
sau
- Ați ajuns în „Data aruncării” (a se vedea jurnalul pentru evidența cartușelor cu medicament).

5. Montarea unui ac nou.

- Scoateți sigiliul de hârtie de pe dopul acului.
- Țineți bine stiloul injector Natpar în poziție verticală.
- Ținând dopul acului drept, înșurubați-l ferm pe cartuș în sens orar (marginea mai lată a dopului acului trebuie să atingă „umărul” cartușului).
- Lăsați dopul acului pe ac.



6. **Înainte de a vă injecta doza zilnică.**

- NU utilizați un cartuș care a fost congelat.
- Aruncați toate cartușele amestecate dacă ați ajuns în „**Data aruncării**” (a se vedea jurnalul pentru evidența cartușelor cu medicament).

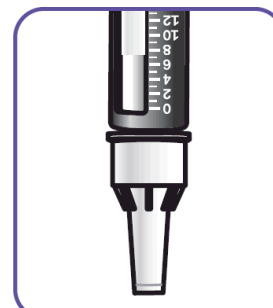
7. Ștergeți-vă locul de injectare de pe coapsă cu un tampon impregnat cu alcool. Injectați în fiecare zi alternând coapsele.



De la etapa 8 la etapa 17, asigurați-vă că dopul acului este îndreptat în permanență în jos.

8. Țineți stiloul injector Natpar cu acul drept în jos.

- Țineți acul îndreptat în jos până la injectarea întregii doze.



9. Țineți stiloul astfel încât să vedeți fereastra care indică numărul de doze.



10. Rotiți selectorul de doză până când cuvântul „GO” („start”) se află în dreptul creștăturii din fereastră. **Nu** rotiți selectorul de doză mai departe de „GO”.

- **Dacă selectorul de doză se rotește greu**, este posibil să nu mai fie suficient lichid rămas.

Verificați indicatorul pentru doze de pe cartuș pentru a vedea dacă mai sunt doze rămase, sau verificați „**Data aruncării**” din **jurnalul pentru evidența cartușelor cu medicament** pentru a vedea dacă au trecut peste 14 zile.

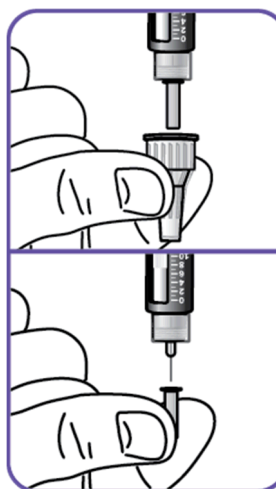
11. Loviți ușor cartușul de **3-5** ori. Această operațiune face ca eventualele bule de aer să se îndepărteze de ac.



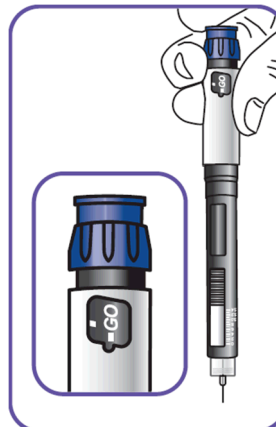
12. **Pregătiți acul stiloului pentru administrarea injectiei.**

Fără a deșuruba,

- scoateți dopul acului, trăgându-l în jos, și puneți-l deoparte;
- apoi trageți apărătoarea acului și aruncați-o.



13. Țineți stiloul astfel încât să vedeți cuvântul „GO” în fereastra care indică numărul de doze, iar acul stiloului să fie îndreptat în jos.



14. Citiți cu atenție pașii 15, 16 și 17 **înainte** de a injecta medicamentul.

15. Introduceți complet acul în coapsă (puteți apuca între degete un pliu al pielii, dacă așa v-a spus medicul dumneavoastră sau asistenta medicală). Asigurați-vă că vedeți cuvântul „GO” în fereastra care indică numărul de doze.

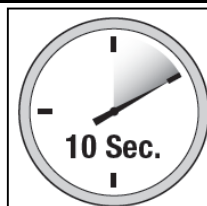


16. Apăsați butonul pentru injecție până când cifra „0” se află în dreptul creștăturii din fereastra care indică numărul de doze. Trebuie să vedeți și să simțiți cum selectorul de doză revine la „0”. **Numărați rar până la 10.**



Notă importantă cu privire la injectare:

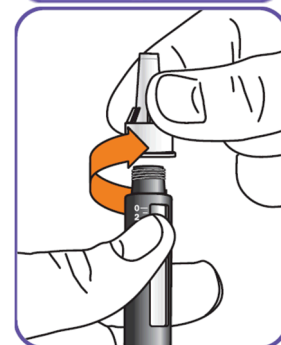
Pentru a evita administrarea unei doze mai mici decât cea necesară, va trebui să țineți acul în piele timp de 10 secunde DUPĂ ce ați apăsât pe butonul pentru injecție.



17. Scoateți acul din coapsă dintr-o singură mișcare.
- Este normal să vedeți că în această etapă apar pe ac una sau două picături de lichid.
 - În cazul în care considerați că nu v-ați administrat întreaga doză, nu luați altă doză. Adresați-vă medicului dumneavoastră. Este posibil să fie necesar să luați calciu și vitamina D.
18. Acoperiți din nou, cu grijă, acul expus, cu dopul mare pentru ac, culegând dopul cu acul de jos în sus.
- Asigurați-vă că acul a intrat complet în dop.



19. Deșurubați dopul acului (cu acul stiloului în interior) în sens opus acelor de ceasornic, în timp ce țineți de cartuș.
- Nu folosiți stiloul sau acele stiloului în comun cu nimeni altcineva. Este posibil să transmiteți o infecție persoanelor respective sau să contactați o infecție de la acestea.



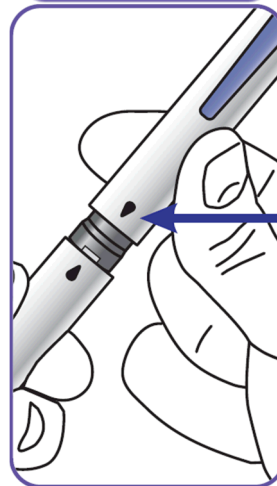
20. Aruncați acul folosit într-un recipient rezistent la perforare.

Întrebați-l pe medicul dumneavoastră, pe farmacist sau pe asistenta medicală cum să eliminați corect recipientul rezistent la perforare, odată umplut.



21. Puneți capacul stiloului.

- Înainte de a putea pune capacul stiloului, trebuie ca un cartuș să fie atașat la stilou.
- Potrivii clapeta de pe capac în dreptul marcajului de pe stilou.
- Apăsați capacul pe stiloul injector până când auziți un clic.



22. Puneți stiloul injector Natpar în frigider.

Cum se păstrează medicamentul

Păstrați întotdeauna în frigider cartușele Natpar și orice stilou care conține un cartuș amestecat (la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C).

- A **NU** se congela cartușul.
- A **NU** se utiliza un cartuș care a fost congelat.
- Aruncați toate cartușele cu amestec mai vechi de 14 zile.