

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Natpar 25 microgrammi/dose polvere e solvente per soluzione iniettabile
Natpar 50 microgrammi/dose polvere e solvente per soluzione iniettabile
Natpar 75 microgrammi/dose polvere e solvente per soluzione iniettabile
Natpar 100 microgrammi/dose polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Natpar 25 microgrammi

Dopo la ricostituzione ogni dose contiene 25 microgrammi di paratormone (rDNA)* in 71,4 microlitri di soluzione.

Ogni cartuccia contiene 350 microgrammi di paratormone (rDNA).

Natpar 50 microgrammi

Dopo la ricostituzione ogni dose contiene 50 microgrammi di paratormone (rDNA) in 71,4 microlitri di soluzione.

Ogni cartuccia contiene 700 microgrammi di paratormone (rDNA).

Natpar 75 microgrammi

Dopo la ricostituzione ogni dose contiene 75 microgrammi di paratormone (rDNA) in 71,4 microlitri di soluzione.

Ogni cartuccia contiene 1050 microgrammi di paratormone (rDNA).

Natpar 100 microgrammi

Dopo la ricostituzione ogni dose contiene 100 microgrammi di paratormone (rDNA) in 71,4 microlitri di soluzione.

Ogni cartuccia contiene 1400 microgrammi di paratormone (rDNA).

*Il paratormone (rDNA), prodotto in *E. coli* con la tecnologia del DNA ricombinante, è identico alla sequenza di 84 amminoacidi del paratormone umano endogeno.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni dose contiene 0,32 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

La polvere è di colore bianco e il solvente è una soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Natpar è indicato come trattamento aggiuntivo in pazienti adulti affetti da ipoparatiroidismo cronico non adeguatamente controllato con la sola terapia standard.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Generale

Il trattamento deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico o altro operatore sanitario qualificato esperto nella gestione dei pazienti affetti da ipoparatiroidismo.

Il trattamento con Natpar è finalizzato al controllo della calcemia e alla riduzione dei sintomi (vedere anche paragrafo 4.4). Le misure di ottimizzazione dei parametri del metabolismo del calcio-fosfato devono essere conformi alle linee guida terapeutiche correnti per il trattamento dell'ipoparatiroidismo.

Prima di iniziare il trattamento con Natpar e nel corso del trattamento:

- Verificare che il paziente abbia riserve sufficienti di 25-OH vitamina D.
- Verificare che il valore del magnesio sierico sia compreso nell'intervallo di riferimento.

Posologia

Inizio della terapia con Natpar

1. Iniziare il trattamento con 50 microgrammi una volta al giorno mediante iniezione sottocutanea nella coscia (alternando ogni giorno la coscia). In presenza di livelli pre-dose di calcio sierico $>2,25$ mmol/L è possibile prendere in considerazione una dose iniziale di 25 microgrammi.
2. Nei pazienti che assumono una forma attiva della vitamina D, la dose di quest'ultima deve essere ridotta del 50% se il livello pre-dose di calcio sierico è superiore a 1,87 mmol/L.
3. Nei pazienti che assumono integratori di calcio, la dose dell'integratore resta invariata.
4. Misurare la concentrazione sierica pre-dose di calcio entro 2-5 giorni. Se il valore è inferiore a 1,87 mmol/L o superiore a 2,55 mmol/L, questa misurazione deve essere ripetuta il giorno seguente.
5. Aggiustare la dose della forma attiva della vitamina D o dell'integratore di calcio oppure entrambi sulla base del calcio sierico e della valutazione clinica (per esempio, segni e sintomi di ipo- o ipercalcemia). Gli aggiustamenti consigliati della dose di Natpar, della forma attiva della vitamina D e degli integratori di calcio sulla base del calcio sierico sono riportati di seguito:

Livello sierico pre-dose di calcio	Aggiustare in primo luogo	Aggiustare in secondo luogo	Aggiustare in terzo luogo
	Natpar	Forme attive della vitamina D	Integratore di calcio
Al di sopra del limite superiore del valore normale (upper limit of normal, ULN) (2,55 mmol/L)*	Prendere in considerazione una riduzione della dose o l'interruzione del trattamento con Natpar e rivalutare sulla base di una misurazione del livello sierico di calcio	Ridurre o interrompere**	Ridurre
Superiore a 2,25 mmol/L e inferiore al limite superiore del valore normale (2,55 mmol/L)*	Prendere in considerazione una riduzione	Ridurre o interrompere**	Non sono necessarie modifiche o riduzioni se l'assunzione della forma attiva della vitamina D è già stata interrotta prima di questo passaggio di titolazione
Inferiore o uguale a 2,25 mmol/L e superiore a 2 mmol/L	Nessuna modifica	Nessuna modifica	Nessuna modifica
Inferiore a 2 mmol/L	Prendere in considerazione un aumento dopo almeno 2-4 settimane a una dose stabile	Aumentare	Aumentare

*Il valore di ULN può variare a seconda del laboratorio
**Interrompere nei pazienti trattati con la dose minima disponibile

6. Ripetere i passaggi 4 e 5 fino a portare la concentrazione sierica target di calcio pre-dose nell'intervallo compreso tra 2,0-2,25 mmol/L e fino a interrompere la forma attiva della vitamina D e ad avere una supplementazione di calcio sufficiente a soddisfare il fabbisogno giornaliero.

Aggiustamenti della dose di Natpar dopo il periodo di inizio della terapia

Durante la titolazione occorre monitorare la concentrazione sierica di calcio (vedere paragrafo 4.4).

La dose di Natpar può essere aumentata con incrementi di circa 25 microgrammi ogni 2-4 settimane circa, fino a una dose giornaliera massima di 100 microgrammi. In qualsiasi momento può essere effettuata una titolazione verso il basso fino a una dose minima di 25 microgrammi.

Si raccomanda di misurare la calcemia sierica corretta per i valori di albumina nelle 8-12 ore successive alla somministrazione di Natpar. Se il calcio sierico post-dose è >ULN, occorre innanzitutto ridurre la dose della forma attiva della vitamina D e degli integratori di calcio monitorando i parametri. Occorre ripetere le misurazioni pre- e post-dose dei livelli sierici di calcio e confermare che siano comprese entro un intervallo accettabile prima di prendere in considerazione un aumento della dose di Natpar. Se il livello post-dose di calcio sierico continua a essere >ULN, occorre ridurre ulteriormente o interrompere la supplementazione di calcio orale (vedere anche la tabella degli aggiustamenti al paragrafo *Inizio della terapia con Natpar*).

A qualsiasi dose di Natpar, se la calcemia sierica post-dose corretta per i valori di albumina risulta superiore all'ULN la somministrazione di tutte le forme attive della vitamina D e di calcio orale è stata sospesa, o qualora siano presenti sintomi indicativi di ipercalcemia, occorre ridurre la dose di Natpar (vedere paragrafo 4.4).

Dose dimenticata

Qualora venga saltata una dose, Natpar deve essere somministrato non appena ragionevolmente possibile e devono essere assunte fonti esogene aggiuntive di calcio e/o la forma attiva della vitamina D, a seconda dei sintomi di ipocalcemia.

Interruzione o sospensione del trattamento

L'interruzione o la sospensione improvvisa del trattamento con Natpar può provocare un episodio di grave ipocalcemia. L'interruzione temporanea o permanente del trattamento con Natpar deve essere accompagnata dal monitoraggio dei livelli sierici di calcio e dall'aggiustamento, al bisogno, del calcio e/o della forma attiva della vitamina D esogeni (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni particolari

Anziani

Vedere paragrafo 5.2.

Insufficienza renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina da 30 a 80 mL/min). Non ci sono dati disponibili nei pazienti con insufficienza renale severa (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata (punteggio totale da 7-9 sulla scala di Child-Pugh). Non ci sono dati disponibili nei pazienti con insufficienza epatica severa (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Natpar nei bambini al di sotto di 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Natpar è adatto per l'auto-somministrazione. I pazienti devono essere addestrati sulla tecnica di iniezione appropriata da parte del medico prescrittore o dell'infermiere, in particolare durante l'uso iniziale.

Ogni dose deve essere somministrata mediante iniezione sottocutanea nella coscia una volta al giorno, alternando la coscia destra e la sinistra.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione e per l'utilizzo dell'iniettore a penna, vedere paragrafo 6.6 e le istruzioni fornite con il foglio illustrativo.

Natpar non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare.

4.3 Controindicazioni

Natpar è controindicato in pazienti:

- con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- attualmente in trattamento o precedentemente trattati con radioterapia allo scheletro
- con neoplasie maligne a carico dello scheletro o metastasi ossee
- ad aumentato rischio basale di osteosarcoma come i pazienti con malattia ossea di Paget o patologie ereditarie
- con innalzamenti inspiegati della fosfatasi alcalina ossea
- con pseudoipoparatiroidismo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

È fortemente raccomandato, ad ogni somministrazione di Natpar al paziente, che il nome e il numero di lotto del prodotto vengano annotati al fine di poter ricollegare il lotto del prodotto al paziente.

Il trattamento con Natpar è finalizzato a raggiungere una concentrazione pre-dose di calcio sierico di 2,0-2,25 mmol/L e una concentrazione post-dose a 8-12 ore <2,55 mmol/L.

Monitoraggio dei pazienti durante il trattamento

Durante il trattamento con Natpar occorre monitorare i livelli pre-dose di calcio sierico, e in alcuni casi anche quelli post-dose (vedere paragrafo 4.2). Nell'ambito di uno studio clinico multicentrico, i valori di calcio sierico corretti per l'albumina (ACSC) a 6-10 ore post-dose sono risultati mediamente di 0,25 mmol/L superiori ai valori pre-dose, con un aumento massimo osservato di 0,7 mmol/L. In caso di ipercalcemia post-dose, è possibile che sia necessario ridurre le dosi di calcio, vitamina D o Natpar, anche in presenza di concentrazioni di calcio pre-dose accettabili (vedere paragrafo 4.2).

Ipercalcemia

Durante gli studi clinici con Natpar è stata osservata ipercalcemia. L'ipercalcemia si è comunemente manifestata durante il periodo di titolazione, durante il quale veniva effettuato l'aggiustamento delle dosi di calcio orale, della forma attiva della vitamina D e di Natpar. L'ipercalcemia può essere minimizzata attenendosi alla posologia raccomandata, monitorando i dati dei pazienti e chiedendo loro di riferire eventuali sintomi di ipercalcemia. In caso di grave ipercalcemia (>3,0 mmol/L o valori al di sopra del limite superiore del valore normale accompagnati da sintomi), occorre prendere in considerazione la possibilità di ricorrere all'idratazione e alla sospensione temporanea di Natpar, del calcio e della forma attiva della vitamina D fino alla normalizzazione del calcio sierico, per poi eventualmente riprendere il trattamento con Natpar, calcio e forma attiva della vitamina D a dosi inferiori (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Ipocalcemia

L'ipocalcemia, una manifestazione clinica comune dell'ipoparatiroidismo, è stata osservata durante gli studi clinici con Natpar. La maggior parte degli eventi di ipocalcemia verificatisi negli studi clinici è stata di gravità da lieve a moderata. Il rischio di ipocalcemia grave era maggiore dopo la sospensione di Natpar. L'interruzione temporanea o permanente del trattamento con Natpar deve essere

accompagnata dal monitoraggio dei livelli sierici di calcio e dall'aumento del calcio e/o della forma attiva della vitamina D esogeni secondo necessità. L'ipocalcemia può essere minimizzata attenendosi alla posologia raccomandata, monitorando i dati dei pazienti e chiedendo loro di riferire eventuali sintomi di ipocalcemia (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Uso concomitante con glicosidi cardiaci

L'ipercalcemia, indipendentemente dalla causa sottostante, può predisporre a tossicità da digitale. Nei pazienti trattati con Natpar in concomitanza con glicosidi cardiaci (come digossina o digitossina), occorre monitorare i livelli sierici di calcio e dei glicosidi cardiaci e verificare la presenza di eventuali segni e sintomi di tossicità da digitale (vedere paragrafo 4.5).

Malattia renale o epatica severa

Natpar deve essere usato con cautela in pazienti con malattia renale o epatica severa poiché questi soggetti non sono stati valutati nell'ambito di studi clinici.

Uso nei giovani adulti

Natpar deve essere usato con cautela in giovani adulti con epifisi aperte poiché questi pazienti possono essere ad aumentato rischio di osteosarcoma (vedere paragrafo 4.3).

Uso nei pazienti anziani

Studi clinici su Natpar non hanno incluso un numero di soggetti di età ≥ 65 anni sufficiente per determinare se la risposta di questi soggetti differisca da quella dei soggetti più giovani.

Tachifilassi

L'effetto di innalzamento del calcio di Natpar può diminuire nel tempo in alcuni pazienti. La risposta della concentrazione sierica di calcio alla somministrazione di Natpar deve essere monitorata a intervalli regolari per rilevare questo fenomeno, prendendo in considerazione la diagnosi di tachifilassi.

Qualora la concentrazione sierica di 25-OH vitamina D sia bassa, una supplementazione appropriata potrebbe ripristinare la risposta del calcio sierico a Natpar (vedere paragrafo 4.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I livelli sierici di calcio alterano gli effetti inotropici dei glicosidi cardiaci. L'uso combinato di Natpar e di glicosidi cardiaci (per es. digossina o digitossina) può predisporre i pazienti a tossicità da digitale qualora insorga ipercalcemia. Non sono stati effettuati studi di interazione tra Natpar e i glicosidi cardiaci (vedere paragrafo 4.4).

Quando si somministrano medicinali che influiscono sui livelli sierici di calcio (per es. litio, tiazidi), occorre monitorare i livelli sierici di calcio nei pazienti.

La co-somministrazione di acido alendronico e Natpar potrebbe limitare l'effetto di risparmio del calcio, il che può interferire con la normalizzazione del calcio sierico. L'uso concomitante di Natpar con i bifosfonati non è raccomandato.

Natpar è una proteina che non viene metabolizzata dagli enzimi microsomiali epatici metabolizzanti i medicinali (per es. gli isoenzimi del citocromo P450) e non li inibisce. Natpar non si lega alle proteine e ha un basso volume di distribuzione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di Natpar in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per la donna in gravidanza o per il feto in via di sviluppo non può essere escluso. È necessario decidere se iniziare o interrompere il trattamento con Natpar durante la gravidanza tenendo in considerazione i rischi noti della terapia e il beneficio per la donna.

Allattamento

Non è noto se Natpar sia escreto nel latte materno.

Dati farmacodinamici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di Natpar nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. È necessario decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con Natpar tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non esistono dati sugli effetti di Natpar sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali non indicano una compromissione della fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Natpar non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Poiché i sintomi neurologici possono essere un segno di ipoparatiroidismo incontrollato, i pazienti con disturbi della cognizione o dell'attenzione devono essere avvisati che devono astenersi dal guidare veicoli o dall'usare macchinari fino alla scomparsa dei sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti osservate nei pazienti trattati con Natpar sono state ipercalcemia, ipocalcemia e le loro manifestazioni cliniche associate quali cefalea, diarrea, vomito, parestesia, ipoestesia e ipercalciuria. Negli studi clinici, queste reazioni sono state generalmente di grado da lieve a moderato e transitorie e sono state gestite aggiustando le dosi di Natpar, di calcio e/o della forma attiva della vitamina D (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate nei pazienti trattati con Natpar nello studio controllato con placebo sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e per frequenza. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$) e comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipercalcemia, ipocalcemia	Ipomagnesemia [†] , tetania [†]
Disturbi psichiatrici		Ansia [†] , insonnia*
Patologie del sistema nervoso	Cefalea ^{*,†} , ipoestesia [†] , parestesia [†]	Sonnolenza*
Patologie cardiache		Palpitazioni ^{*,†}
Patologie vascolari		Iperensione*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse [†]
Patologie gastrointestinali	Diarrea ^{*,†} , nausea*, vomito*	Dolore addominale superiore*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia*, spasmi muscolari [†]	Contrazioni muscolari [†] , dolore muscolo-scheletrico [†] , mialgia [†] , dolore al collo [†] , dolore alle estremità
Patologie renali e urinarie		Ipercalciuria [†] , pollachiuria [†]

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia*, dolore toracico [†] , affaticamento, reazioni in sede di iniezione, sete*
Esami diagnostici		Positività agli anticorpi anti-PTH, riduzione del 25-idrossicolecalciferolo ematico [†] , riduzione della vitamina D

*Segni e sintomi potenzialmente associati a ipercalcemia, osservati nell'ambito di studi clinici.

[†]Segni e sintomi potenzialmente associati a ipocalcemia, osservati nell'ambito di studi clinici.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

L'ipercalcemia e l'ipocalcemia sono manifestazioni comuni osservate durante il periodo di titolazione della dose. Il rischio di ipocalcemia grave era maggiore dopo la sospensione di Natpar (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni in sede di iniezione

Nello studio controllato con placebo, il 9,5% (8/84) dei pazienti trattati con Natpar e il 15% (6/40) dei pazienti trattati con placebo hanno manifestato una reazione in sede di iniezione di grado lieve o moderato.

Immunogenicità

In linea con le proprietà potenzialmente immunogeniche dei medicinali contenenti peptidi, la somministrazione di Natpar può indurre lo sviluppo di anticorpi. Nello studio controllato con placebo su adulti affetti da ipoparatiroidismo, l'incidenza di anticorpi anti-paratormone (PTH) è stata rispettivamente dell'8,8% (3/34) e del 5,9% (1/17) nei pazienti trattati con 50-100 microgrammi di Natpar o placebo per via sottocutanea una volta al giorno per 24 settimane.

In tutti gli studi clinici su pazienti con ipoparatiroidismo, a seguito del trattamento con Natpar per un massimo di 4 anni, il tasso di incidenza di immunogenicità è stato di 17/87 (19,5%) e non è aumentato nel tempo. Questi 17 pazienti presentavano un basso titolo di anticorpi anti-PTH e, successivamente, 3 di questi pazienti sono diventati negativi agli anticorpi. L'evidente natura transitoria degli anticorpi anti-PTH è probabilmente dovuta al basso titolo. Tre di questi pazienti presentavano anticorpi neutralizzanti; questi pazienti hanno mantenuto una risposta clinica senza evidenza di reazioni avverse immuno-correlate.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio può provocare ipercalcemia con sintomi quali palpitazioni cardiache, alterazioni dell'ECG, ipotensione, nausea, vomito, capogiri e cefalea. L'ipercalcemia severa può essere un disturbo potenzialmente fatale che richiede assistenza medica urgente e un attento monitoraggio (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: omeostasi del calcio, ormoni paratiroidei e analoghi, codice ATC: H05AA03

Meccanismo d'azione

Il paratormone (PTH) endogeno è secreto dalle ghiandole paratiroidi sotto forma di polipeptide contenente 84 aminoacidi. Il PTH svolge la sua azione attraverso i recettori di superficie del paratormone presenti nelle ossa, nei reni e nel tessuto nervoso. I recettori del paratormone appartengono alla famiglia dei recettori accoppiati a proteine G.

Il PTH svolge una serie di funzioni fisiologiche di importanza fondamentale che includono un ruolo centrale nella modulazione dei livelli sierici di calcio e fosfato entro livelli strettamente regolati, nella regolazione dell'escrezione renale del calcio e del fosfato, nell'attivazione della vitamina D e nel mantenimento del normale ricambio osseo.

Natpar è prodotto in *E. coli* con la tecnologia del DNA ricombinante ed è identico alla sequenza di 84 aminoacidi del paratormone umano endogeno.

Effetti farmacodinamici

Il PTH (1-84) è il principale regolatore dell'omeostasi del calcio nel plasma. Nei reni il PTH (1-84) aumenta il riassorbimento del calcio nei tubuli renali e promuove l'escrezione del fosfato.

L'effetto globale del PTH è quello di aumentare la concentrazione di calcio sierico, ridurre l'escrezione urinaria del calcio e abbassare la concentrazione sierica di fosfato.

Natpar presenta la stessa sequenza di aminoacidi primari del paratormone endogeno e si prevede che espliciti le stesse azioni fisiologiche.

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia clinica di Natpar negli adulti con ipoparatiroidismo derivano da 1 studio randomizzato, controllato con placebo e da uno studio di estensione in aperto. In questi studi, Natpar è stato autosomministrato a dosi giornaliere comprese tra 25 e 100 microgrammi per iniezione sottocutanea.

Studio 1 – REPLACE

Scopo di questo studio era mantenere il livello sierico di calcio con Natpar riducendo o sostituendo il calcio orale e la forma attiva della vitamina D. In questo studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 24 settimane, pazienti con ipoparatiroidismo cronico trattati con calcio e forme attive della vitamina D (metaboliti o analoghi della vitamina D) sono stati randomizzati a Natpar (n=84) o placebo (n=40). I pazienti avevano un'età media di 47,3 anni (range 19-74 anni) e il 79% era di sesso femminile. I pazienti erano affetti da ipoparatiroidismo, in media, da 13,6 anni.

Alla randomizzazione, le forme attive della vitamina D erano ridotte del 50% e i pazienti sono stati randomizzati a Natpar 50 microgrammi/die o placebo. Dopo la randomizzazione è iniziata una fase di titolazione con Natpar della durata di 12 settimane, seguita da una fase di mantenimento con Natpar della durata di 12 settimane.

Il 90% dei pazienti randomizzati ha completato le 24 settimane di trattamento.

Per l'analisi di efficacia, i soggetti che soddisfacevano tre componenti di un criterio di risposta a tre parti sono stati considerati responsivi. La risposta è stata definita sulla base di un endpoint primario composto di efficacia formato da una riduzione di almeno il 50% rispetto al basale della dose della forma attiva della vitamina D e da una riduzione di almeno il 50% rispetto al basale della dose di calcio orale e una concentrazione totale di calcemia sierica corretta per i valori di albumina mantenuta invariata o normalizzata rispetto al valore basale ($\geq 1,875$ mmol/L) e non al di sopra del limite superiore del valore normale del laboratorio di riferimento.

Al termine del trattamento, 46/84 (54,8%) pazienti trattati con Natpar hanno raggiunto l'endpoint primario rispetto a 1/40 (2,5%) pazienti trattati con placebo ($p < 0,001$).

Alla Settimana 24, considerando i pazienti che hanno completato lo studio, 34/79 (43%) pazienti trattati con Natpar erano indipendenti dal trattamento con la forma attiva della vitamina D e non assumevano più di 500 mg di citrato di calcio rispetto a 2/33 (6,1%) pazienti trattati con placebo ($p < 0,001$).

Nel 69% (58/84) dei soggetti randomizzati a Natpar è stata osservata una riduzione del calcio orale $\geq 50\%$ rispetto al 7,5% (3/40) dei soggetti randomizzati a placebo. Nei soggetti trattati con Natpar, la variazione percentuale media del calcio orale rispetto al basale è stata di -51,8% (DS 44,6) rispetto al 6,5% (DS 38,5) dei soggetti del gruppo placebo ($p < 0,001$). Inoltre, l'87% (73/84) dei pazienti trattati con Natpar ha dimostrato una riduzione della forma attiva della vitamina D assunta per via orale $\geq 50\%$ rispetto al 45% (18/40) dei soggetti del gruppo placebo.

Studio 2 – RACE

Lo studio 2 è uno studio di estensione in aperto, a lungo termine, su Natpar in somministrazione giornaliera per via sottocutanea a pazienti con ipoparatiroidismo che avevano completato precedenti studi con Natpar.

Nello studio sono stati arruolati in totale 49 pazienti trattati con dosi da 25 microgrammi, 50 microgrammi, 75 microgrammi o 100 microgrammi/die per un massimo di circa 40 mesi (media 1.067 giorni, range 41-1.287 giorni).

I risultati evidenziano la persistenza degli effetti fisiologici di Natpar per 36 mesi, inclusi il mantenimento dei livelli medi di calcemia sierica corretta per i valori di albumina ($n=36$, $2,06 \pm 0,17$ mmol/L), una riduzione dell'escrezione del calcio urinario rispetto al basale ($n=36$, $-1,21 \pm 5,5$ mmol/24 h), una diminuzione del fosfato sierico ($n=36$, $-0,22 \pm 0,29$ mmol/L) e il mantenimento del normale prodotto del fosfato di calcio ($n=35$, $< 4,4$ mmol²/L²).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Natpar in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per l'ipoparatiroidismo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà, almeno annualmente, le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di Natpar a seguito di somministrazione sottocutanea nella coscia a soggetti con ipoparatiroidismo è risultata in linea con quella osservata in donne sane in postmenopausa che hanno ricevuto il paratormone nella coscia e nell'addome.

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di Natpar somministrato per via sottocutanea è stata del 53%.

Distribuzione

In seguito a somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione allo stato stazionario di Natpar è risultato di 5,35 L.

Biotrasformazione

Studi *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato che la clearance di Natpar è principalmente un processo epatico, con un ruolo minore svolto dai reni.

Eliminazione

Nel fegato, il paratormone è scisso dalle catepsine. Nei reni, il paratormone e i frammenti C-terminali sono eliminati per filtrazione glomerulare.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Il paratormone (rDNA) è stato valutato in uno studio di farmacocinetica/farmacodinamica in aperto nell'ambito del quale 7 pazienti con ipoparatiroidismo hanno ricevuto singole dosi sottocutanee di 50 e 100 microgrammi con un intervallo di *washout* di 7 giorni tra le dosi.

Le concentrazioni plasmatiche di picco (T_{max} media) di Natpar si osservano entro 5-30 minuti con un secondo picco, generalmente inferiore, a 1-2 ore. L'emivita terminale apparente ($t_{1/2}$) è stata rispettivamente di 3,02 e 2,83 ore per la dose da 50 e 100 microgrammi. Gli aumenti medi massimi del calcio sierico, che si sono verificati a 12 ore, sono stati rispettivamente di circa 0,125 mmol/L e 0,175 mmol/L con la dose da 50 microgrammi e da 100 microgrammi.

Effetto sul metabolismo minerale

Nei pazienti con ipoparatiroidismo, il trattamento con Natpar aumenta la concentrazione sierica di calcio in maniera dose-dipendente. Dopo una singola iniezione di paratormone (rDNA), il livello sierico medio di calcio totale ha raggiunto il picco tra le 10 e le 12 ore. La risposta calcemica si mantiene per oltre 24 ore dopo la somministrazione.

Escrezione del calcio urinario

Il trattamento con Natpar determina una riduzione dell'escrezione del calcio urinario del 13% e del 23% (rispettivamente per la dose da 50 e 100 microgrammi) fino al nadir alle rilevazioni effettuate tra 3 e 6 ore, tornando a livelli pre-dose entro 16-24 ore.

Fosfato

In seguito all'iniezione di Natpar, i livelli sierici di fosfato diminuiscono in misura proporzionale ai livelli di PTH(1-84) nelle prime 4 ore e si mantengono nelle 24 ore successive all'iniezione.

Forma attiva della vitamina D

In seguito alla somministrazione di una singola dose di Natpar, l'1,25-(OH)₂D sierica aumenta raggiungendo i livelli massimi dopo circa 12 ore per tornare a livelli prossimi al basale entro 24 ore. Con la dose da 50 microgrammi è stato osservato un aumento dei livelli di 1,25-(OH)₂D nel siero, che è risultato superiore a quello osservato con la dose da 100 microgrammi, probabilmente a causa dell'inibizione diretta dell'enzima renale 25-idrossi-vitamina D-1-idrossilasi da parte del calcio sierico.

Popolazioni particolari

Insufficienza epatica

Uno studio di farmacocinetica su soggetti non affetti da ipoparatiroidismo è stato condotto su 6 uomini e 6 donne con insufficienza epatica moderata (punteggio di Child-Pugh pari a 7-9 [Grado B]) confrontandoli con un gruppo corrispondente di 12 soggetti con normale funzionalità epatica. In seguito alla somministrazione di una singola dose da 100 microgrammi per via sottocutanea, i valori di C_{max} media e C_{max} corretta per il basale sono stati del 18-20% superiori nei soggetti con insufficienza moderata rispetto ai soggetti con normale funzionalità epatica. Non sono emerse differenze evidenti nei profili concentrazione-tempo del calcio totale sierico tra i 2 gruppi. Non si raccomandano aggiustamenti della dose di Natpar nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata. Non esistono dati sui pazienti con insufficienza epatica severa.

Insufficienza renale

Il profilo farmacocinetico a seguito della somministrazione di una singola dose di Natpar da 100 microgrammi per via sottocutanea è stato valutato in 16 soggetti con funzione renale normale (clearance della creatinina (CL_{cr}) >80 mL/min) e in 16 soggetti con insufficienza renale. Nei soggetti con insufficienza renale da lieve a moderata (CL_{cr} 30-80 mL/min), la concentrazione massima media (C_{max}) di PTH dopo una dose da 100 microgrammi di paratormone (rDNA) è stata di circa il 23%

superiore a quella osservata nei soggetti con normale funzione renale. L'esposizione a PTH misurata sulla base dei valori di AUC_{0-last} e di AUC_{0-last} corretta per il basale è stata rispettivamente del 3,9% e del 2,5% circa, ed è risultata superiore a quella osservata per i soggetti con normale funzione renale.

In base a questi risultati, non è necessario un aggiustamento della dose in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (CL_{cr} 30-80 mL/min). Non sono stati effettuati studi su pazienti in dialisi renale. Non esistono dati sui pazienti con insufficienza renale severa.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati farmacocinetici nei pazienti pediatrici.

Anziani

Studi clinici su Natpar non hanno incluso un numero di soggetti di età ≥ 65 anni sufficiente per determinare se la risposta di questi soggetti differisca da quella di soggetti più giovani.

Sesso

Nello studio REPLACE non sono emerse differenze clinicamente rilevanti in rapporto al sesso.

Peso

Non sono necessari aggiustamenti della dose in base al peso.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, mutagenicità, tossicità per la fertilità e riproduzione in generale, e tolleranza locale.

Ratti trattati con iniezioni quotidiane di Natpar per 2 anni hanno presentato, in maniera dose-dipendente, una formazione ossea esagerata e una maggiore incidenza di tumori ossei, incluso l'osteosarcoma, molto probabilmente dovuti a un meccanismo non genotossico. Date le differenze nella fisiologia ossea tra il ratto e l'uomo, la rilevanza clinica di questi dati non è nota. Negli studi clinici non sono emersi casi di osteosarcoma.

Natpar non ha compromesso la fertilità o i primi stadi dello sviluppo embrionale nei ratti né lo sviluppo embriofetale nei ratti e nei conigli o lo sviluppo pre/postnatale nei ratti. Una minima quantità di Natpar è escreta nel latte delle femmine di ratto.

In scimmie trattate per 6 mesi con dosi giornaliere per via sottocutanea, è stato notato un aumento della mineralizzazione dei tubuli renali a livelli di esposizione pari a 2,7 volte i livelli di esposizione clinica alla dose massima.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Sodio cloruro

Mannitolo

Acido citrico monoidrato

Sodio idrossido (per la regolazione del pH)

Solvente

Metacresolo

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Soluzione ricostituita

Dopo la ricostituzione, la stabilità chimico-fisica della soluzione durante l'uso è stata dimostrata per un massimo di 14 giorni se conservata in frigorifero (2–8°C) e per un massimo di 3 giorni se conservata fuori dal frigorifero a temperatura non superiore ai 25°C durante il periodo di utilizzo di 14 giorni.

Tenere ben chiusa la penna contenente la cartuccia ricostituita per proteggerla dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C–8°C).

Non congelare.

Tenere la cartuccia dentro il porta-cartucce nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La cartuccia in vetro a doppia camera all'interno del porta-cartucce è in vetro di tipo I con 2 dispositivi di blocco in gomma bromobutilica e un cappuccio ghierato (alluminio) con sigillo in gomma bromobutilica.

Natpar 25 microgrammi

Ogni cartuccia nel porta-cartucce di colore viola contiene 350 microgrammi di paratormone (rDNA) sotto forma di polvere nella prima camera e 1.000 microlitri di solvente nella seconda camera (corrispondente a 14 dosi).

Natpar 50 microgrammi

Ogni cartuccia nel porta-cartucce di colore rosso contiene 700 microgrammi di paratormone (rDNA) sotto forma di polvere nella prima camera e 1.000 microlitri di solvente nella seconda camera (corrispondente a 14 dosi).

Natpar 75 microgrammi

Ogni cartuccia nel porta-cartucce di colore grigio contiene 1.050 microgrammi di paratormone (rDNA) sotto forma di polvere nella prima camera e 1.000 microlitri di solvente nella seconda camera (corrispondente a 14 dosi).

Natpar 100 microgrammi

Ogni cartuccia nel porta-cartucce di colore blu contiene 1.400 microgrammi di paratormone (rDNA) sotto forma di polvere nella prima camera e 1.000 microlitri di solvente nella seconda camera (corrispondente a 14 dosi).

Confezione: scatola contenente 2 cartucce.

I colori della scatola /cartuccia indicano i diversi dosaggi:

25 microgrammi – Viola

50 microgrammi – Rosso
75 microgrammi – Grigio
100 microgrammi – Blu

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il paratormone (rDNA) viene iniettato da una cartuccia attraverso una penna riutilizzabile. Ogni penna deve essere usata solo da un paziente. Per ogni iniezione deve essere usato un nuovo ago sterile. Usare aghi per penne da 31 G x 8 mm. Dopo la ricostituzione, il liquido deve apparire incolore e praticamente privo di particelle estranee; non usare il paratormone (rDNA) se la soluzione ricostituita appare opaca, colorata o contiene particelle visibili.

NON AGITARE durante o dopo la ricostituzione in quanto si potrebbe provocare la denaturazione del principio attivo.

Leggere le istruzioni per l'uso contenute nel foglio illustrativo prima di utilizzare la penna riutilizzabile.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublino 24
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Almac Group
Clinical Technologies
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
BT63 5UA
REGNO UNITO

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
<p>Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): Al fine di raccogliere dati a lungo termine sull'efficacia e sulla sicurezza clinica del medicinale, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati di uno studio basato su dati derivanti da un registro di pazienti con ipoparatiroidismo e in terapia con NATPAR. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve raccogliere dati sugli endpoint clinici obiettivi (ossa, calcificazioni dei tessuti molli e funzione renale), oltre a dati sull'iperparcalciuria e sulla qualità di vita.</p> <p>La relazione finale dello studio clinico dovrà essere presentata entro il:</p>	<p>Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve prevedere di includere nel PSUR relazioni periodiche sui progressi del registro.</p> <p>31 dicembre 2035.</p>

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 7, del Regolamento 726/2004/CE, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
<p>A ulteriore conferma dell'efficacia e della sicurezza di NATPAR nel trattamento di pazienti con ipoparatiroidismo cronico che non è possibile controllare in misura adeguata con la sola terapia standard, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare uno studio clinico randomizzato, controllato, confrontando NATPAR con lo Standard di cura e una posologia alternativa, in base a un protocollo concordato.</p> <p>La relazione dello studio clinico dovrà essere presentata entro il:</p>	<p>30 giugno 2023</p>

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Natpar 25 microgrammi/dose polvere e solvente per soluzione iniettabile
Natpar 50 microgrammi/dose polvere e solvente per soluzione iniettabile
Natpar 75 microgrammi/dose polvere e solvente per soluzione iniettabile
Natpar 100 microgrammi/dose polvere e solvente per soluzione iniettabile
Paratormone (rDNA)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Dopo la ricostituzione ogni dose contiene 25 microgrammi di paratormone (rDNA) in 71,4 microlitri di soluzione.

Ogni cartuccia contiene 350 microgrammi di paratormone (rDNA).

Dopo la ricostituzione ogni dose contiene 50 microgrammi di paratormone (rDNA) in 71,4 microlitri di soluzione.

Ogni cartuccia contiene 700 microgrammi di paratormone (rDNA).

Dopo la ricostituzione ogni dose contiene 75 microgrammi di paratormone (rDNA) in 71,4 microlitri di soluzione.

Ogni cartuccia contiene 1050 microgrammi di paratormone (rDNA).

Dopo la ricostituzione ogni dose contiene 100 microgrammi di paratormone (rDNA) in 71,4 microlitri di soluzione.

Ogni cartuccia contiene 1400 microgrammi di paratormone (rDNA).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro, mannitolo, acido citrico monoidrato, metacresolo, sodio idrossido (per la regolazione del pH), acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

2 cartucce nei rispettivi porta-cartucce

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo.

Uso con dispositivo di miscelazione, penna Natpar, aghi per penna

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Smaltire la cartuccia miscelata dopo 14 giorni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere la cartuccia nel porta-cartucce nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, 5 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublino 24, Irlanda.

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1078/001

EU/1/15/1078/002

EU/1/15/1078/003

EU/1/15/1078/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Natpar 25
Natpar 50
Natpar 75
Natpar 100

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL PORTA-CARTUCCE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Natpar 25 mcg/dose polvere per soluzione iniettabile
Natpar 50 mcg/dose polvere per soluzione iniettabile
Natpar 75 mcg/dose polvere per soluzione iniettabile
Natpar 100 mcg/dose polvere per soluzione iniettabile
Paratormone (rDNA)
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

TESTO DELLA LINGUETTA PROMEMORIA (inclusa nella confezione)

Collegare l'ago prima della miscelazione
Consultare le Istruzioni per l'uso

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Natpar 25 microgrammi/dose polvere e solvente per soluzione iniettabile
Natpar 50 microgrammi/dose polvere e solvente per soluzione iniettabile
Natpar 75 microgrammi/dose polvere e solvente per soluzione iniettabile
Natpar 100 microgrammi/dose polvere e solvente per soluzione iniettabile
Paratormone

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Natpar e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Natpar
3. Come usare Natpar
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Natpar
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
- 7 Istruzioni per l'uso

1. Cos'è Natpar e a cosa serve

Cos'è Natpar?

Natpar è una terapia ormonale sostitutiva per adulti con ridotta attività delle ghiandole paratiroidi, una condizione nota come 'ipoparatiroidismo'.

L'ipoparatiroidismo è una malattia causata da bassi livelli di paratormone, un ormone prodotto dalle ghiandole paratiroidi situate nel collo. Questo ormone controlla la quantità di calcio e fosfato nel sangue e nelle urine.

Se i livelli di paratormone sono troppo bassi, lei può sviluppare bassi livelli di calcio nel sangue, che possono causare sintomi in molte parti del corpo, incluse le ossa, il cuore, la pelle, i muscoli, i reni, il cervello e i nervi. Per un elenco dei sintomi provocati da bassi livelli di calcio, vedere paragrafo 4.

Natpar è una forma sintetica di paratormone che aiuta a mantenere il calcio e il fosfato nel sangue e nelle urine a livelli normali.

2. Cosa deve sapere prima di usare Natpar

Non usi Natpar:

- se è allergico al paratormone o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se è attualmente in trattamento o è stato precedentemente trattato con radioterapia allo scheletro
- se ha un cancro delle ossa o altri tipi di cancro che si sono diffusi alle ossa
- se presenta un rischio più alto di sviluppare un cancro delle ossa chiamato osteosarcoma (per esempio, malattia di Paget o altre malattie delle ossa)
- se gli esami del sangue indicano innalzamenti inaspettati della fosfatasi alcalina ossea
- se soffre di pseudoipoparatiroidismo, una rara malattia a causa della quale l'organismo non risponde adeguatamente all'ormone paratiroide che produce.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Natpar.

Il trattamento con Natpar può provocare effetti indesiderati dovuti a bassi o alti livelli di calcio nel sangue (per questi effetti indesiderati vedere paragrafo 4).

Questi effetti si verificano con maggiore probabilità:

- all'inizio del trattamento con Natpar,
- se viene modificata la dose di Natpar,
- se salta una delle iniezioni giornaliere,
- se interrompe la somministrazione di Natpar per un breve periodo o in modo definitivo.

Potrebbero esserle prescritti medicinali per trattare o prevenire questi effetti indesiderati o potrebbe esserle chiesto di interrompere alcuni dei medicinali che assume, tra cui il calcio o la vitamina D.

Se i sintomi sono gravi, il medico potrebbe prescrivere un ulteriore trattamento medico.

Il medico controllerà i livelli di calcio. Potrebbe essere necessario modificare la dose di Natpar o interrompere le iniezioni per un breve periodo.

Esami e controlli

Il medico controllerà la risposta al trattamento:

- nei primi 7 giorni dall'inizio del trattamento e
- in caso di modifica della dose

tramite esami che misurano il livello di calcio nel sangue o nelle urine. Il medico potrà modificare la quantità di calcio o vitamina D che assume (in qualsiasi forma, inclusi cibi ricchi di calcio).

Bambini e adolescenti

Natpar non deve essere usato nei bambini o negli adolescenti al di sotto di 18 anni.

Altri medicinali e Natpar

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi:

- digossina, nota anche come digitale, un medicinale per il cuore
- medicinali usati per il trattamento dell'osteoporosi, detti bifosfonati, come l'acido alendronico
- medicinali che possono alterare i livelli di calcio nel sangue come litio o altri medicinali usati per aumentare la quantità di urina (diuretici).

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. I dati relativi

alla sicurezza di Natpar in donne in gravidanza sono in numero limitato. È stata dimostrata l'escrezione di Natpar nel latte dei ratti, ma non è noto se Natpar venga escreto nel latte materno.

Sarà il medico a decidere se iniziare il trattamento con Natpar. Il medico deciderà inoltre se debba continuare ad assumere Natpar in caso di gravidanza o iniziare l'allattamento al seno durante il trattamento.

Non è noto se Natpar abbia effetti sulla fertilità.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Natpar non ha alcun effetto sulla capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari. Tuttavia, l'ipoparatiroidismo può interferire con la capacità di concentrazione. In tal caso, non deve guidare veicoli o utilizzare macchinari finché la capacità di concentrazione non migliora.

Natpar contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente "senza sodio".

3. Come usare Natpar

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. Il medico o l'infermiere le mostreranno come utilizzare la penna Natpar.

Natpar viene somministrato ogni giorno mediante iniezione sottocutanea (sotto pelle) con l'aiuto di una penna.

In questo foglio illustrativo, la 'penna riutilizzabile Natpar' è definita come 'penna Natpar' o 'penna'.

Dose

La dose iniziale raccomandata di Natpar è 50 microgrammi al giorno.

- Tuttavia, a seconda del risultato di un esame del sangue, il medico potrebbe prescrivere una dose iniziale di 25 microgrammi al giorno.
- Dopo 2-4 settimane, il medico potrebbe modificare la dose.

La dose di Natpar varia da persona a persona. Le persone potrebbero aver bisogno di una dose di Natpar compresa tra 25 e 100 microgrammi al giorno.

Durante il trattamento con Natpar, il medico potrebbe prescrivere altri medicinali come integratori di calcio o vitamina D, indicandole le dosi giornaliere.

Come usare la penna

Prima di usare la penna, legga il "**Paragrafo 7. Istruzioni per l'uso**" in questo foglio illustrativo.

Non usi la penna se la soluzione appare opaca o colorata o contiene particelle visibili.

Prima di usare la penna per la prima volta, il medicinale deve essere miscelato.

Dopo la miscelazione, la penna Natpar è pronta per l'uso e il medicinale può essere iniettato sotto pelle in una coscia. Il giorno successivo, iniettare il medicinale nell'altra coscia, continuando ad alternare tra coscia destra e sinistra.

È fortemente raccomandato che, ogni volta che riceve una dose di Natpar, vengano annotati il nome e il numero di lotto del prodotto per tenere traccia dei lotti utilizzati.

Per quanto tempo usare Natpar

Continui a usare Natpar per il periodo prescritto dal medico.

Se usa più Natpar di quanto deve

Se accidentalmente si inietta più di una dose di Natpar in un giorno, contatti immediatamente il medico o il farmacista.

Se dimentica di usare Natpar

Se dimentica di usare Natpar (o non può farlo alla solita ora), effettui l'iniezione non appena può, ma non si inietti più di una dose nello stesso giorno.

Inietti la dose successiva di Natpar il giorno seguente, alla solita ora. Se manifesta segni indicativi di bassi livelli di calcio nel sangue, è possibile che debba assumere una maggiore quantità di integratori di calcio; per i sintomi vedere paragrafo 4.

Non si inietti una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Natpar

Parli con il medico se desidera interrompere il trattamento con Natpar.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati seri

L'uso di Natpar può provocare i seguenti effetti indesiderati potenzialmente gravi:

- Molto comuni: alti livelli di calcio nel sangue che possono verificarsi più spesso all'inizio del trattamento con Natpar.
- Molto comuni: bassi livelli di calcio nel sangue; questo evento può verificarsi più spesso se si interrompe improvvisamente l'assunzione di Natpar.

I sintomi correlati ad alti o bassi livelli di calcio nel sangue sono elencati di seguito. Se sviluppa uno di questi effetti indesiderati, contatti immediatamente il medico.

Altri effetti indesiderati includono:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- cefalee*[†]
- formicolio e intorpidimento della pelle[†]
- diarrea*[†]
- nausea e vomito*
- dolore articolare*
- spasmi muscolari[†]

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- nervosismo o ansia[†]
- problemi di sonno (sonnolenza durante il giorno o difficoltà a dormire durante la notte)*
- battito cardiaco accelerato o irregolare*[†]
- ipertensione*
- tosse[†]
- mal di stomaco*
- contrazioni o crampi muscolari[†]
- dolore muscolare[†]
- dolore cervicale[†]
- dolore a braccia e gambe
- livelli aumentati di calcio nelle urine[†]
- necessità frequente di urinare[†]
- affaticamento e mancanza di energia*
- dolore toracico
- arrossamento e dolore nella sede di iniezione
- sete*
- anticorpi (prodotti dal sistema immunitario) a Natpar
- riduzione dei livelli di vitamina D e magnesio negli esami del sangue[†]

*Questi effetti indesiderati possono essere correlati ad alti livelli di calcio nel sangue.

[†]Questi effetti indesiderati possono essere correlati a bassi livelli di calcio nel sangue.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Natpar

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla cartuccia e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Prima della miscelazione

- Conservare in frigorifero (2°C–8°C).
- Non congelare.
- Tenere la cartuccia nel porta-cartucce nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la miscelazione

- Conservare in frigorifero (2°C–8°C).
- Non congelare.
- Tenere ben chiusa la penna contenente una cartuccia miscelata per proteggere il medicinale dalla luce.
- Non usare il medicinale per più di 14 giorni dopo la miscelazione.
- Non usare il medicinale se non è stato conservato in modo corretto.
- Prima di applicare un nuovo ago alla penna Natpar, controllare che la soluzione sia limpida e incolore. È normale vedere piccole bolle. Non usi questo medicinale se ha assunto un aspetto opaco, colorato o se contiene particelle visibili.

Non getti alcun medicinale nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Natpar

Il principio attivo è il paratormone (rDNA).

Natpar è disponibile in cartucce di 4 diversi dosaggi (ogni cartuccia contiene 14 dosi):

Natpar 25 microgrammi

Dopo la ricostituzione ogni dose contiene 25 microgrammi di paratormone in 71,4 microlitri di soluzione.

Natpar 50 microgrammi

Dopo la ricostituzione ogni dose contiene 50 microgrammi di paratormone in 71,4 microlitri di soluzione.

Natpar 75 microgrammi

Dopo la ricostituzione ogni dose contiene 75 microgrammi di paratormone in 71,4 microlitri di soluzione.

Natpar 100 microgrammi

Dopo la ricostituzione ogni dose contiene 100 microgrammi di paratormone in 71,4 microlitri di soluzione.

Gli altri componenti presenti nella cartuccia (per tutti i dosaggi) sono:

Nella polvere:

- Sodio cloruro
- mannitolo
- acido citrico monoidrato
- sodio idrossido (per la regolazione del pH)

Nel solvente:

- metacresolo
- acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Natpar e contenuto della confezione

Ogni cartuccia di Natpar contiene il medicinale sotto forma di polvere con solvente per la preparazione di una soluzione iniettabile. La cartuccia è in vetro e chiusa da una guarnizione in gomma. Essa è contenuta in un porta-cartucce in plastica.

Natpar è disponibile in confezione da 2 cartucce contenute all'interno dei rispettivi porta-cartucce.

Il colore della scatola /cartuccia indica il dosaggio di Natpar:

Natpar 25 microgrammi/dose

Cartuccia viola.

Natpar 50 microgrammi/dose

Cartuccia rossa.

Natpar 75 microgrammi/dose

Cartuccia grigia.

Natpar 100 microgrammi/dose
Cartuccia blu.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublino 24
Irlanda
medinfoemea@shire.com

Produttore

Almac Pharma Services
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Regno Unito

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien/ Luxembourg/Luxemburg

Shire Belgium BVBA
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2711 0246
email: medinfoemea@shire.com

Italia

Shire Italia S.p.A
Tel: +39 0265 535 096
email: medinfoemea@shire.com

България, Eesti, Hrvatska, Latvija, Lietuva, Magyarország, România, Slovenija, Slovenská republika

Shire Pharmaceuticals Ltd
Великобритания, Ühendkuningriik, Velika
Britanija, Lielbritānija, Jungtinė Karalystė, Nagy-
Britannia, Marea Britanie, Združeno Kraljevstvo,
Vel'ká Británia
Тел/Tel: +44 (0)800 055 6614
email: medinfoemea@shire.com

Malta

Shire Pharmaceuticals Ltd
Ir-Renju Unit
Tel: +44 (0)800 055 6614
email: medinfoemea@shire.com

Česká Republika

Shire Pharmaceuticals Ltd
Velká Británie
Tel: +420 239 018 556
email: medinfoemea@shire.com

Nederland

Shire International Licensing BV
Tél/Tel: +31 (0)2020 35492
email: medinfoemea@shire.com

Danmark

Shire Sweden AB
Sverige
Tlf: +45 (0)80 886 962
email: medinfoemea@shire.com

Norge

Shire Sweden AB
Sverige
Tlf: +47 800 19240
email: medinfoemea@shire.com

Deutschland

Shire Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)800 183 0742
email: medinfoemea@shire.com

Ελλάδα, Κύπρος

Shire Hellas S.A.
Ελλάδα
Τηλ: +30 21 69 00 4026
email: medinfoemea@shire.com

España

Shire Pharmaceuticals Ibérica, S.L.
Tel: +34 900 947 618 (toll-free number)
+34 914 229 896 (when using mobile phone)
email: medinfoemea@shire.com

France

Shire France S.A.
Tél: +33 (0)800 907 913
+33 1 4610 4682 (outside of France)
email: medinfoemea@shire.com

Ireland

Shire Pharmaceuticals Ireland Ltd
Tel: +353 1 800 818016
+44 800 055 6614 (outside of Ireland)
email: medinfoemea@shire.com

Ísland

Shire Pharmaceuticals Ltd
Bretland
Sími: +44 (0)800 055 6614
email: medinfoemea@shire.com

Österreich

Shire Austria GmbH
Tel: +43 (0)120 609 2538
email: medinfoemea@shire.com

Polska

Shire Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0)2230 62447
email: medinfoemea@shire.com

Portugal

Shire Pharmaceuticals Portugal Lda
Tel: +351 800 785 005
email: medinfoemea@shire.com

Suomi/Finland

Shire Sweden AB
Ruotsi
Puh/Tel: +358 (0)800 774 051
email: medinfoemea@shire.com

Sverige

Shire Sweden AB
Tel: 020-795 079
+46 8-544 964 00 (outside of Sweden)
email: medinfoemea@shire.com

United Kingdom

Shire Pharmaceuticals Ltd
Tel: +44 (0)800 055 6614
email: medinfoemea@shire.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

7. Istruzioni per l'uso

Questa guida spiega come preparare, iniettare e conservare la penna Natpar.

Queste istruzioni si suddividono in 5 parti

Familiarizzare con i componenti della penna Natpar e con il medicinale
Preparare e miscelare Natpar
Preparare la penna Natpar
Somministrarsi la dose giornaliera
Come conservare il medicinale

Se in qualsiasi momento ha bisogno di assistenza, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Può inoltre contattare il rappresentante locale Shire al numero elencato nel foglio illustrativo alla fine del paragrafo 6 o inviare un'e-mail all'indirizzo medinfoemea@shire.com

Cosa deve sapere prima di iniziare

- NON usare la penna Natpar fino a quando il medico o l'infermiere non le abbia mostrato come farlo.
- Usare queste istruzioni per l'uso ogni volta che miscela il medicinale, prepara la penna o si somministra un'iniezione per evitare di dimenticare un passaggio.
- Applicare un nuovo ago alla penna ogni giorno.
- Preparare una nuova cartuccia ogni 14 giorni.
- NON usare questo medicinale se nota che ha assunto un aspetto opaco, colorato o se contiene particelle visibili.
- Conservare sempre la cartuccia in frigorifero (2°C–8°C).
- NON congelare la cartuccia.
- NON usare una cartuccia che sia stata congelata.
- Eliminare tutte le cartucce miscelate da più di 14 giorni.
- Assumere solo una dose al giorno.
- Per pulire la penna Natpar, passare un panno umido sull'esterno della penna. NON immergere la penna in acqua né lavarla o pulirla con liquidi.
- Gettare via le cartucce Natpar usate e gli aghi usati secondo le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere.
- La penna Natpar può essere riutilizzata per un massimo di 2 anni.

Familiarizzare con i componenti della penna Natpar e con il medicinale

Familiarizzare con i componenti della penna Natpar

I componenti della penna Natpar

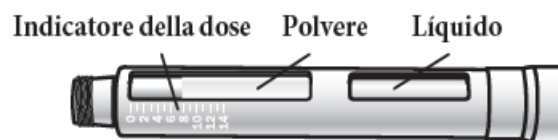
Nota: la protezione del perno (cartuccia vuota) protegge il perno durante la spedizione dalla fabbrica. Gettare via la protezione del perno quando si è pronti a usare la penna.



La cartuccia Natpar

La cartuccia Natpar contiene una polvere e un solvente da miscelare con la polvere. La polvere e il solvente devono essere miscelati nella cartuccia prima di usare la penna Natpar.

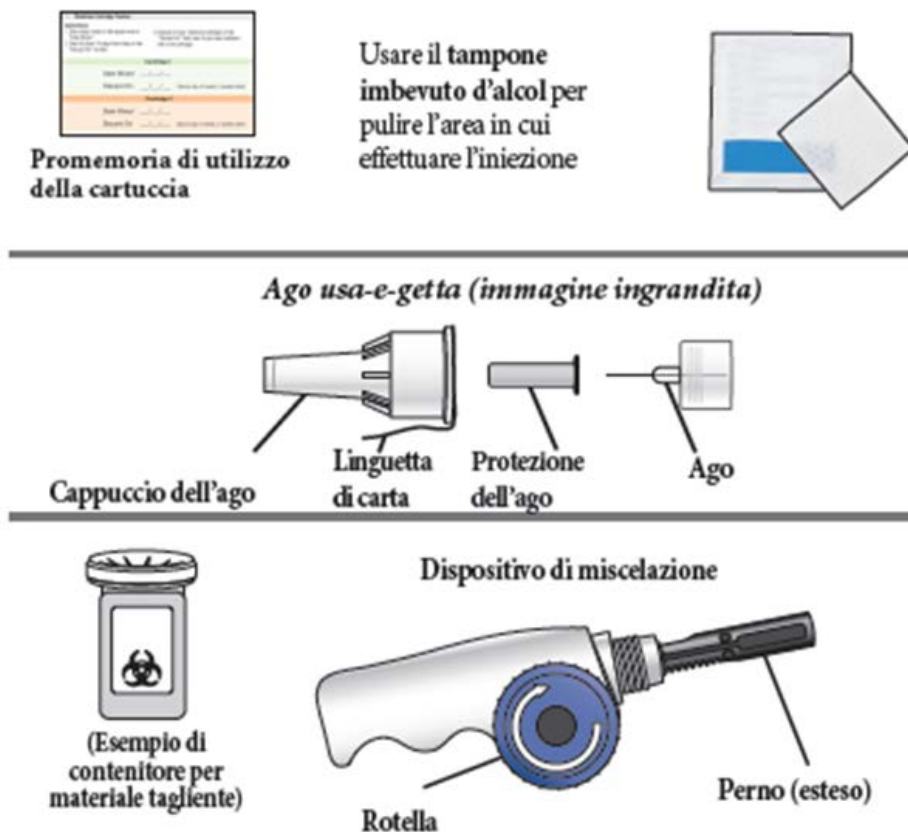
- Ogni cartuccia contiene **14** dosi.
- L'indicatore della dose mostra il numero di dosi rimaste nella cartuccia.



Altri materiali necessari:

Nota: i tamponi imbevuti d'alcol, gli aghi per iniezione e il contenitore per materiale tagliente non sono inclusi nella confezione.

Il promemoria di utilizzo della cartuccia è incluso in queste istruzioni per l'uso.



Preparare e miscelare Natpar

Natpar deve essere miscelato prima dell'uso. Una volta che il medicinale è miscelato, può essere utilizzato per effettuare fino a **14** iniezioni (**14** dosi).

Se è la prima volta che utilizza Natpar da solo, il medico o l'infermiere la guiderà attraverso la procedura di miscelazione della cartuccia Natpar.

1. In preparazione all'iniezione di una dose, assicurarsi di aver preso la cartuccia Natpar dal frigorifero.

Nota: Conservare sempre la cartuccia in frigorifero, tranne quando il medicinale deve essere preparato e iniettato.

- Lavarsi le mani e asciugarle.
- Raccogliere i materiali necessari, inclusi:
 - Il dispositivo di miscelazione
 - La nuova cartuccia Natpar prelevata dal frigorifero
 - Un nuovo ago usa-e-getta per la penna
 - Il contenitore per materiale tagliente
 - Una matita o penna per annotare le date di miscelazione della cartuccia



- Il promemoria di utilizzo della cartuccia (contenuto in queste istruzioni per l'uso)
- La penna Natpar per iniettare il medicinale
- Queste istruzioni per l'uso

2. Compilare il promemoria di utilizzo della cartuccia inserendo le date richieste.

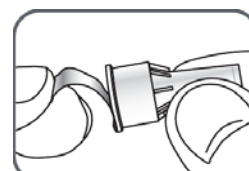
Promemoria di utilizzo della cartuccia

Istruzioni:

- Nello spazio accanto a “**Miscelato il**”, inserire la data odierna.
- Nello spazio accanto a “**Da eliminare il**”, inserire la data a distanza di **14** giorni dalla data odierna (stesso giorno della settimana, **2** settimane dopo).
- Eliminare la cartuccia nella data indicata in corrispondenza di “**Da eliminare il**”, anche se contiene ancora del medicinale. **Non** usare la cartuccia nel giorno indicato in corrispondenza di “**Da eliminare il**”.
- Per poter miscelare il contenuto di una nuova cartuccia, è **necessario** applicare l'ago della penna.

Cartuccia 1	
Miscelato il :	___/___/___
Da eliminare il:	___/___/___ (Stesso giorno della settimana, 2 settimane dopo)
Cartuccia 2	
Miscelato il :	___/___/___
Da eliminare il:	___/___/___ (Stesso giorno della settimana, 2 settimane dopo)

3. Rimuovere la linguetta di carta dal cappuccio dell'ago.

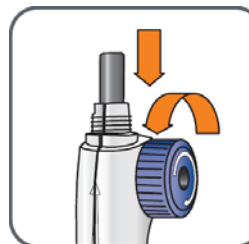


4. **Avvitare l'ago della penna sulla cartuccia in senso orario.**

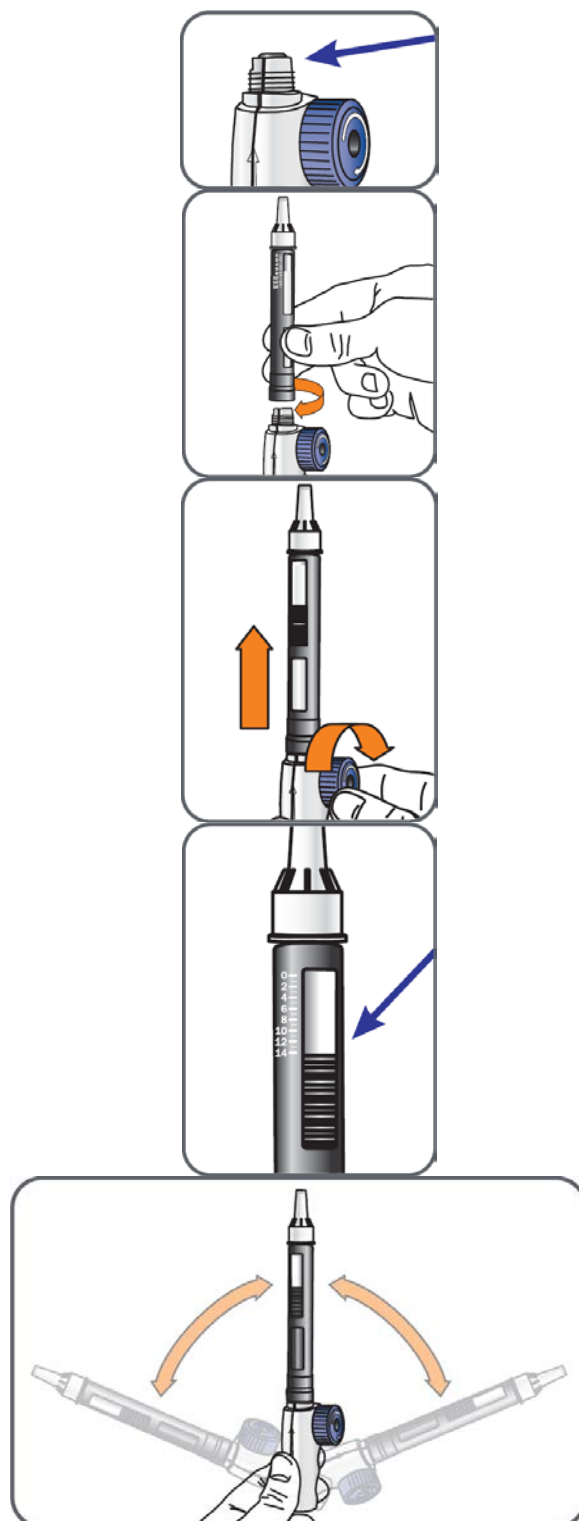
- Assicurarsi che l'ago della penna sia dritto e avvitato saldamente alla cartuccia (il bordo più ampio del cappuccio dell'ago deve toccare la parte superiore del corpo della cartuccia)
- **Non** togliere il cappuccio dell'ago o la protezione fino a quando non si è pronti a somministrare il medicinale.



5. Girare la rotella del dispositivo di miscelazione in senso antiorario per abbassare il perno, se non si trova già in questa posizione.



- Assicurarsi che il perno del dispositivo di miscelazione si presenti come in figura (completamente represso).
6. Avvitare la cartuccia Natpar sul dispositivo di miscelazione in senso orario.
- L'ago della penna deve essere saldamente fissato.
7. **Con il cappuccio dell'ago rivolto verso l'alto**, girare lentamente la rotella in senso orario fino a quando i dispositivi di blocco all'interno della cartuccia non si muovono più **e la rotella gira a vuoto**.
- Continuare a tenere l'ago rivolto verso l'alto.
 - **NON** tenere il dispositivo di miscelazione in posizione inclinata.
8. Assicurarsi che i dispositivi di blocco si presentino come in figura e rimangano insieme.
9. Tenere il dispositivo di miscelazione con la cartuccia attaccata, con l'ago rivolto verso l'alto e muovere **delicatamente** la cartuccia da un lato all'altro (dalle ore 9 alle ore 3) per circa 10 volte per **sciogliere la polvere** in essa contenuta.
- **NON agitare la cartuccia.**
 - Assicurarsi che l'ago sia rivolto verso l'alto.
 - Appoggiare su una superficie il dispositivo di miscelazione con la cartuccia attaccata e attendere 5 minuti per far sciogliere completamente la polvere.



Controllare la soluzione prima di **somministrare ogni dose quotidiana**. Se dopo 5 minuti la soluzione appare opaca, contiene particelle visibili, o non è incolore, **non usare il medicinale. Contattare il medico, il farmacista o l'infermiere**. È normale vedere delle piccole bolle.

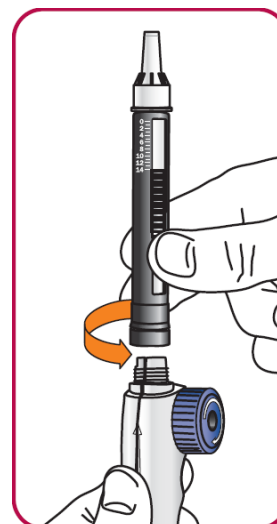
Preparare la penna Natpar

La penna Natpar va preparata **una volta** ogni **14** giorni.

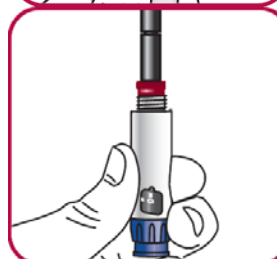
1. Prendere la penna e rimuovere il cappuccio.
Conservare il cappuccio per un uso successivo.
2. Svitare la protezione del perno (**cartuccia vuota**) o la cartuccia usata ruotandola in senso antiorario e gettarla nel contenitore per materiale tagliente.
3. Premere il pulsante di iniezione. Nella finestra di dosaggio, lo "0" deve allinearsi con la linea. Se non si allinea, premere il pulsante d'iniezione fino a quando lo "0" non si allinea.
4. Abbassare il perno. Se il perno è esteso, ruotare in senso antiorario l'anello di colore rosso scuro fino ad abbassare il perno. Non stringere eccessivamente l'anello.
5. Controllare il perno. Se avvitato correttamente, deve essere presente un piccolo spazio.



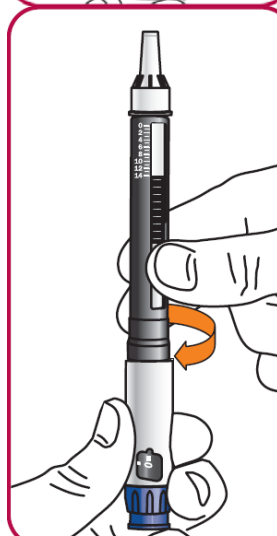
6. Svitare la cartuccia dal dispositivo di miscelazione girandola in senso antiorario e mettere via il dispositivo di miscelazione.



7. Applicare la cartuccia alla penna. Prendere la base della penna e tenerla con il perno rivolto verso l'alto.

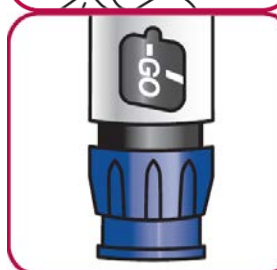


8. Tenendo il cappuccio dell'ago rivolto verso l'alto, avvitare la cartuccia sulla penna in senso orario fino a eliminare completamente lo spazio tra la cartuccia e la penna.

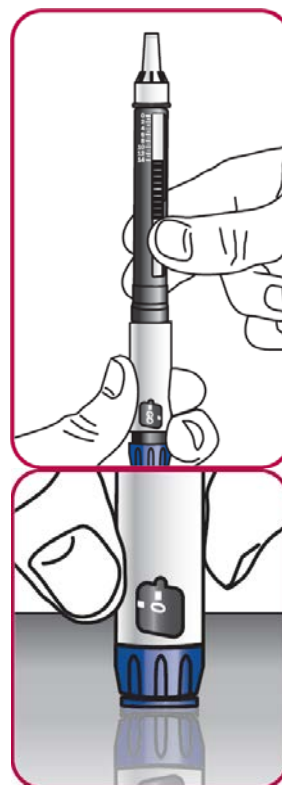


9. **Caricare la penna Natpar**

Ruotare in senso orario la manopola di dosaggio fino ad allineare “GO” alla linea visibile nella finestra di dosaggio.



10. Tenere la penna con il cappuccio dell'ago rivolto verso l'alto.



11. Premere il pulsante di iniezione su una superficie piana, ad esempio un tavolo, fino ad allineare lo "0" alla linea visibile nella finestra di dosaggio.

- È normale, in questo passaggio, vedere 1 o 2 gocce di liquido sulla punta dell'ago.
- **Non** rimuovere la cartuccia del medicinale dalla penna fino a quando non si raggiunge la data in corrispondenza di "**Da eliminare il**" o la cartuccia è vuota.
- Caricare la penna solo **1** volta per ogni nuova cartuccia.

Somministrarsi la dose giornaliera

NOTA: se la miscelazione del medicinale è stata appena completata e si sta preparando la penna con l'ago inserito, passare a "Prima di iniettarsi la dose giornaliera" (passaggio 6 di questo paragrafo) per le istruzioni su come iniettarsi Natpar con la penna.

Se in qualsiasi momento si ha bisogno di assistenza, rivolgersi al medico o all'infermiere.

1. Lavarsi le mani e asciugarle.
2. Raccogliere i materiali necessari, inclusi:
 - La penna Natpar, prelevata dal frigorifero
 - Un nuovo ago usa-e-getta per la penna
 - Il contenitore per materiale tagliente
 - Un tampone imbevuto d'alcool

Nota: Conservare sempre la cartuccia miscelata all'interno della penna e in frigorifero, tranne quando il medicinale deve essere preparato e iniettato.

3. Controllare la cartuccia.

Togliere il cappuccio dalla penna Natpar. All'interno dovrebbe essere visibile la cartuccia miscelata.



4. Prima di applicare un nuovo ago alla penna, controllare che:

- La soluzione sia limpida, **incoloro** e priva di particelle visibili. È normale vedere delle piccole bolle.
Non usare il medicinale se il liquido non è limpido, incoloro o privo di particelle visibili.
Contattare il medico, il farmacista o l'infermiere.

È necessario preparare una nuova cartuccia Natpar se:

- Non vi sono più dosi nella penna (il contatore è allineato su “0”)
oppure
- E' stata raggiunta la data indicata in corrispondenza di “**Da eliminare il**” (vedere il promemoria di utilizzo della cartuccia).

5. Applicazione di un nuovo ago.

- Rimuovere la linguetta di carta dal cappuccio dell'ago.
- Tenere saldamente la penna Natpar in posizione verticale.
- Mantenendo dritto il cappuccio dell'ago, avvitarlo saldamente sulla cartuccia girandolo in senso orario (il bordo più ampio del cappuccio dell'ago deve essere aderente alla parte superiore del corpo della cartuccia).
- Lasciare in sede il cappuccio dell'ago.



6. Prima di iniettarsi la dose giornaliera

- NON usare una cartuccia che sia stata congelata.
- Eliminare tutte le cartucce miscelate se è stata raggiunta la data indicata in corrispondenza di “**Da eliminare il**” (vedere il promemoria di utilizzo della cartuccia).

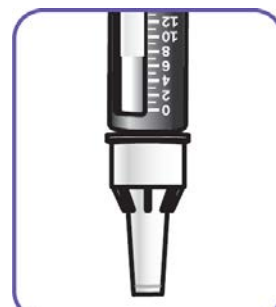
7. Usare un tampone imbevuto d'alcool per pulire l'area della coscia in cui effettuare l'iniezione. Alternare ogni giorno la coscia in cui si somministra il medicinale.



Assicurarsi che il cappuccio dell'ago sia sempre puntato verso il basso durante i passaggi da 8 a 17.

8. Tenere la penna Natpar con l'ago in posizione verticale rivolto verso il basso.

- **Tenere l'ago rivolto verso il basso fino al termine della procedura di iniezione.**



9. Tenere la penna in modo da poter vedere la finestra di dosaggio.



10. Ruotare la manopola di dosaggio fino ad allineare "GO" alla linea visibile nella finestra di dosaggio. **NON** ruotare la manopola di dosaggio oltre "GO".

- **Se girare la manopola risulta difficoltoso**, è possibile che il liquido rimanente sia insufficiente. Controllare l'**indicatore della dose** sulla cartuccia per verificare che vi siano ancora dosi da iniettare oppure controllare la data in corrispondenza di "**Da eliminare il**" sul **promemoria di utilizzo della cartuccia** per verificare che non siano trascorsi più di **14** giorni.



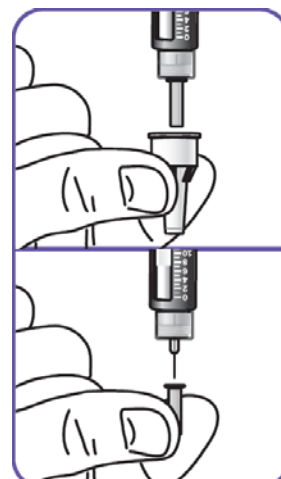
11. Picchiettare delicatamente la cartuccia da **3 a 5** volte per allontanare eventuali bolle dall'ago.



12. **Preparare l'ago della penna per l'iniezione.**

Senza svitare l'ago,

- Sfilare il cappuccio dell'ago e metterlo da parte.
- Quindi rimuovere la protezione dell'ago e gettarla via.



13. Tenere la penna in modo da poter vedere "GO" nella finestra di dosaggio, con l'ago rivolto verso il basso.



14. Leggere attentamente i passaggi **15, 16 e 17 prima** di iniettare il medicinale.

15. Inserire completamente l'ago nella coscia (è possibile pizzicare una piega di pelle, se suggerito dal medico o dall'infermiere). Assicurarsi che nella finestra di dosaggio appaia "GO".



16. Premere il pulsante di iniezione fino ad allineare lo "0" alla linea visibile nella finestra di dosaggio. Si deve vedere e sentire la manopola di dosaggio tornare alla posizione dello "0." **Contare lentamente fino a 10.**



Nota importante relativa all'iniezione

Per evitare di somministrarsi una quantità di medicinale insufficiente, è importante tenere l'ago nella pelle per 10 secondi DOPO aver premuto il pulsante di iniezione.



17. Estrarre l'ago dalla coscia senza inclinarlo.
- È normale, in questo passaggio, vedere 1 o 2 gocce di liquido sulla punta dell'ago.
 - Se si ritiene di non aver iniettato una dose completa di medicinale, non somministrarsi un'altra dose. Contattare il medico. È possibile che debba prendere calcio e vitamina D.

18. Riapplicare il cappuccio grande sull'ago esposto senza toccare né il cappuccio né l'ago.

- Assicurarsi di infilare completamente il cappuccio.



19. Tenendo la cartuccia, svitare il cappuccio dell'ago (con l'ago al suo interno) ruotandolo in senso antiorario.

- Per evitare di contrarre o trasmettere infezioni, non dia la penna e gli aghi ad altre persone.



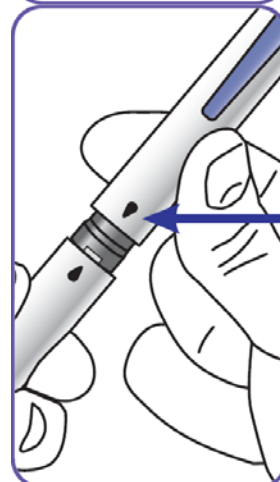
20. Gettare l'ago utilizzato in un contenitore per materiale tagliente.

Chieda al medico, al farmacista o all'infermiere come eliminare correttamente un contenitore per materiale tagliente pieno.



21. Riposizionare il cappuccio esterno sulla penna.

- Per poter eseguire questa operazione, alla penna deve essere applicata una cartuccia.
- Allineare i due simboli sul cappuccio e sulla penna.
- Premere insieme il cappuccio e la penna fino a sentire un "clic".



22. Riporre la penna Natpar nel frigorifero.

Come conservare il medicinale

Le cartucce Natpar e le penne contenenti una cartuccia miscelata devono sempre essere conservate in frigorifero (2°C–8°C).

- **NON** congelare la cartuccia.
- **NON** usare una cartuccia che sia stata congelata.
- Eliminare tutte le cartucce miscelate da più di 14 giorni.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI PRESENTATE DALL'AGENZIA
EUROPEA PER I MEDICINALI**

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni**

A seguito della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) ritiene che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole al fine di raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report, EPAR*).