

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Natpar 25 microgramos/dosis polvo y disolvente para solución inyectable
Natpar 50 microgramos/dosis polvo y disolvente para solución inyectable
Natpar 75 microgramos/dosis polvo y disolvente para solución inyectable
Natpar 100 microgramos/dosis polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Natpar 25 microgramos

Cada dosis contiene 25 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr)* en 71,4 microlitros de solución tras la reconstitución.

Cada cartucho contiene 350 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr).

Natpar 50 microgramos

Cada dosis contiene 50 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr) en 71,4 microlitros de solución tras la reconstitución.

Cada cartucho contiene 700 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr).

Natpar 75 microgramos

Cada dosis contiene 75 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr) en 71,4 microlitros de solución tras la reconstitución.

Cada cartucho contiene 1050 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr).

Natpar 100 microgramos

Cada dosis contiene 100 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr) en 71,4 microlitros de solución tras la reconstitución.

Cada cartucho contiene 1 400 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr).

*La hormona paratiroidea (ADNr), producida en *E. coli* mediante tecnología de ADN recombinante, es idéntica a la secuencia de 84 aminoácidos de la hormona paratiroidea humana endógena.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada dosis contiene 0,32 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

El polvo es blanco y el disolvente es una solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Natpar está indicado como tratamiento adyuvante para pacientes adultos con hipoparatiroidismo crónico que no pueden ser controlados adecuadamente solo con el tratamiento estándar.

4.2 Posología y forma de administración

Generales

El tratamiento debe ser supervisado por un médico u otro profesional sanitario cualificado con experiencia en el manejo de pacientes con hipoparatiroidismo.

El objetivo del tratamiento con Natpar es lograr el control calcémico y reducir los síntomas (ver también sección 4.4). La optimización de los parámetros del metabolismo fosfo-cálcico debe estar en línea con las directrices terapéuticas actuales para el tratamiento del hipoparatiroidismo.

Antes del inicio y durante el tratamiento con Natpar:

- Confirmar que los depósitos de 25-OH vitamina D son suficientes.
- Confirmar que el valor de magnesio sérico está dentro del rango de referencia.

Posología

Inicio de la administración de Natpar

1. Iniciar el tratamiento con 50 microgramos una vez al día en forma de inyección subcutánea en el muslo (alternando el muslo cada día). Se puede considerar una dosis inicial de 25 microgramos si el calcio sérico previo a la administración es $>2,25$ mmol/l.
2. En pacientes que toman vitamina D activa, se debe disminuir la dosis de vitamina D activa en un 50% si el calcio sérico previo a la administración supera 1,87 mmol/l.
3. En pacientes que toman suplementos de calcio, mantener la dosis de dichos suplementos.
4. Medir la concentración sérica de calcio previo a la administración dentro de los 2 a 5 días. Si el valor del calcio sérico previo a la administración es inferior a 1,87 mmol/l o superior a 2,55 mmol/l, se debe repetir la medición al día siguiente.
5. Ajustar la dosis de vitamina D activa, de suplemento de calcio o de ambas en función del valor del calcio sérico y de la valoración clínica (es decir, los signos y síntomas de hipocalcemia o hipercalcemia). A continuación se indican los ajustes sugeridos de Natpar, vitamina D activa y suplemento de calcio en función de los niveles séricos de calcio:

Calcio sérico previo a la administración	Ajustar primero	Ajustar segundo	Ajustar tercero
	Natpar	Formas de vitamina D activa	Suplemento de calcio
Por encima del límite superior de normalidad (LSN) (2,55 mmol/l)*	Considerar la reducción o la suspensión de Natpar y volver a evaluar mediante la medición del calcio sérico	Disminuir o suspender**	Disminuir
Mayor que 2,25 mmol/l y por debajo del límite superior de normalidad (2,55 mmol/l)*	Considerar reducción	Disminuir o suspender**	No modificar ni disminuir si ya se ha suspendido la vitamina D activa antes de este paso de ajuste de la dosis
Menor o igual que 2,25 mmol/l y por encima de 2 mmol/l	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Menor que 2 mmol/l	Considerar un aumento tras un mínimo de 2-4 semanas con una dosis estable	Aumentar	Aumentar
*El valor del LSN puede variar según el laboratorio **Suspender en los pacientes que reciben la dosis más baja disponible			

6. Repetir los pasos 4 y 5 hasta que la concentración objetivo de calcio sérico previo a la administración esté en el rango de 2,0-2,25 mmol/l, se haya suspendido la vitamina D activa y el suplemento de calcio sea suficiente para satisfacer los requisitos diarios.

Ajustes de la dosis de Natpar tras el periodo de inicio

Se debe monitorizar la concentración de calcio sérico durante la determinación de dosis (ver sección 4.4).

La dosis de Natpar puede ajustarse en incrementos de 25 microgramos aproximadamente cada 2 a 4 semanas, hasta una dosis diaria máxima de 100 microgramos. El ajuste decreciente a un mínimo de 25 microgramos puede producirse en cualquier momento.

Se recomienda medir el calcio sérico corregido por albúmina entre 8-12 horas después de la administración de Natpar. Si el nivel de calcio sérico después de la administración es >LSN, se deben reducir primero los suplementos de vitamina D activa y de calcio y monitorizar el progreso. Se deben repetir las mediciones de calcio sérico previo y posterior a la administración y se debe confirmar que los valores estén dentro de un rango aceptable antes de considerar un ajuste a una dosis mayor de Natpar. Si el calcio sérico después de la administración permanece en un valor >LSN, se debe reducir más o suspender el suplemento de calcio por vía oral (ver también la tabla de ajustes en *Inicio de la administración de Natpar*).

Con cualquier dosis de Natpar, si el calcio sérico corregido por albúmina después de la administración supera el LSN y se ha suspendido toda administración de vitamina D activa y de calcio por vía oral, o si hay síntomas que sugieren hipercalcemia, se debe reducir la dosis de Natpar (ver sección 4.4).

Omisión de dosis

En caso de omitirse una dosis, se debe administrar Natpar tan pronto como sea razonablemente posible y se deben administrar suplementos exógenos adicionales de calcio y/o vitamina D activa en función de los síntomas de hipocalcemia.

Interrupción o suspensión del tratamiento

La interrupción o suspensión abrupta de Natpar puede provocar hipocalcemia grave. La suspensión temporal o permanente del tratamiento con Natpar se debe acompañar con la vigilancia de los niveles séricos de calcio y con el ajuste, cuando sea necesario, de calcio y/o vitamina D activa exógenos (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Ver sección 5.2.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina 30 a 80 ml/min). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (puntuación total de 7 a 9 en la escala de Child-Pugh). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Natpar en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Natpar es adecuado para que el paciente se lo autoadministre. Los pacientes deben ser entrenados por los profesionales sanitarios en el uso de una técnica de inyección adecuada, en particular durante el uso inicial.

Cada dosis se debe administrar mediante una inyección subcutánea una vez por día, alternando los muslos.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración y para utilizar la pluma inyectora, ver la sección 6.6 y las instrucciones incluidas en el prospecto.

Natpar no debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

4.3 Contraindicaciones

Natpar está contraindicado en pacientes:

- con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- que están recibiendo o han recibido previamente radioterapia ósea
- con procesos malignos en el esqueleto o metástasis óseas
- con un riesgo mayor de osteosarcoma al inicio, como los pacientes con enfermedad ósea de Paget o trastornos hereditarios
- con elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina específica del hueso
- con pseudohipoparatiroidismo

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe anotarse de forma clara el nombre y el número de lote del producto administrado.

El objetivo del tratamiento con Natpar es alcanzar una concentración de calcio sérico previo a la administración de 2,0-2,25 mmol/l y una concentración de calcio sérico después de la administración <2,55 mmol/l a las 8-12 horas.

Vigilancia de los pacientes durante el tratamiento

Se deben monitorizar los niveles de calcio sérico previo a la administración, y en algunos casos después de la administración durante el tratamiento con Natpar (ver sección 4.2). En un estudio clínico multicéntrico, los valores de calcio sérico corregido por albúmina (CCA) a las 6-10 horas después de la administración fueron en promedio 0,25 mmol/l superiores a los valores previos a la administración, con un aumento máximo observado de 0,7 mmol/l. Puede que deban reducirse las dosis de calcio, vitamina D o Natpar si se observa hipercalcemia después de la administración, incluso si las concentraciones de calcio previas a la administración han sido aceptables (ver sección 4.2).

Hipercalcemia

Se notificó hipercalcemia en estudios clínicos con Natpar. La hipercalcemia apareció de forma frecuente durante el periodo de ajuste de la dosis, durante el cual se ajustaban las dosis de calcio oral, vitamina D activa y Natpar. La hipercalcemia se puede minimizar siguiendo la dosificación recomendada, la información de la monitorización y preguntando a los pacientes sobre cualquier síntoma de hipercalcemia. Si se produce hipercalcemia grave ($>3,0$ mmol o por encima del límite superior de la normalidad con síntomas), se debe considerar la hidratación y la suspensión transitoria de la administración de Natpar, calcio y vitamina D activa hasta que el calcio sérico vuelva al rango normal. A continuación, se debe considerar la reanudación de la administración de Natpar, calcio y vitamina D activa en dosis más bajas (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Hipocalcemia

Se notificó hipocalcemia, una manifestación clínica frecuente del hipoparatiroidismo, en estudios clínicos con Natpar. La mayoría de los acontecimientos hipocalcémicos observados en los estudios

clínicos fueron de carácter leve a moderado en términos de gravedad. Se han notificado casos de hipocalcemia sintomática, incluidos casos que dieron lugar a convulsiones, en la post-comercialización en pacientes tratados con Natpar. El riesgo de hipocalcemia grave es mayor después de que Natpar se suspenda, se omita o se deje de administrar de forma repentina, pero pueden aparecer en cualquier momento. La suspensión temporal o permanente del tratamiento con Natpar se debe acompañar con la vigilancia de los niveles séricos de calcio y del aumento de las fuentes de calcio y/o vitamina D activa exógenos según sea necesario. La hipocalcemia se puede minimizar siguiendo la dosificación recomendada, la información sobre la monitorización y preguntando a los pacientes sobre cualquier síntoma de hipocalcemia (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Uso concomitante con glucósidos cardíacos

La hipercalcemia por cualquier causa puede predisponer a la toxicidad por medicamentos digitálicos. En los pacientes en tratamiento con Natpar de forma conjunta con glucósidos cardíacos (como digoxina o digitoxina), se deben vigilar los niveles séricos de calcio y de glucósidos cardíacos y a los pacientes para detectar signos y síntomas de toxicidad por digitálicos (ver sección 4.5).

Enfermedad renal o hepática grave

Natpar debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad renal o hepática grave, ya que estos pacientes no han sido evaluados en estudios clínicos.

Uso en adultos jóvenes

Natpar debe ser utilizado con precaución en pacientes adultos jóvenes con epífitis abiertas, ya que estos pacientes pueden tener un riesgo mayor de osteosarcoma (ver sección 4.3).

Uso en pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos con Natpar no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos de 65 y más años de edad para determinar si la respuesta en estos sujetos difiere de la de los sujetos más jóvenes.

Taquifilaxia

El efecto de Natpar de aumentar el calcio puede disminuir con el paso del tiempo en algunos pacientes. Se debe vigilar periódicamente la respuesta de la concentración de calcio sérico a la administración de Natpar para detectar este efecto y se debe considerar el diagnóstico de taquifilaxia.

Si la concentración sérica de 25-OH vitamina D es baja, un suplemento adecuado puede restablecer la respuesta del calcio sérico a Natpar (ver sección 4.2).

Urolitiasis

No se ha estudiado Natpar en pacientes con urolitiasis. Se debe usar con precaución en pacientes con urolitiasis activa o reciente debido a la posibilidad de exacerbación de esta enfermedad.

Hipersensibilidad

Se han notificado casos post-comercialización de reacciones de hipersensibilidad en pacientes tratados con Natpar. Las reacciones de hipersensibilidad pueden incluir anafilaxia, disnea, angioedema, urticaria, erupción cutánea, etc. Si se producen signos o síntomas de reacción de hipersensibilidad grave, se debe suspender el tratamiento con Natpar y tratar la reacción de hipersensibilidad según el tratamiento de referencia. Se debe vigilar a los pacientes hasta que los signos y los síntomas desaparezcan (ver secciones 4.3 y 4.8). Es necesario vigilar para detectar hipocalcemia en caso de suspensión de Natpar (ver sección 4.2).

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los efectos inotrópicos de los glucósidos cardíacos se ven afectados por los niveles séricos de calcio. La administración conjunta de Natpar y glucósidos cardíacos (por ej. digoxina o digitoxina) puede

predisponer a los pacientes a toxicidad por digitálicos si se desarrolla hipercalcemia. No se han realizado estudios de interacción farmacológica con glucósidos cardíacos y Natpar (ver sección 4.4).

Para todos los medicamentos que afectan los niveles de calcio sérico (por ejemplo, litio, tiazidas), se deben monitorizar dichos niveles en los pacientes.

La administración conjunta de ácido alendrónico con Natpar puede producir una reducción en el efecto economizador de calcio, que puede interferir con la normalización del calcio sérico. No se recomienda el uso concomitante de Natpar con bifosfonatos.

Natpar es una proteína que no se metaboliza ni inhibe las enzimas microsomales hepáticas metabolizadoras de fármacos (por ejemplo, las isoenzimas del citocromo P450). Natpar no se une a proteínas y tiene un bajo volumen de distribución.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Natpar en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo para la mujer embarazada o el feto en desarrollo. Se debe decidir si es necesario iniciar o interrumpir el tratamiento con Natpar durante el embarazo tras considerar los riesgos conocidos de la terapia frente al beneficio del tratamiento para la madre.

Lactancia

Se desconoce si Natpar se excreta en la leche materna.

Los datos disponibles de farmacología en animales han indicado excreción de Natpar en la leche (ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Natpar tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos relativos a los efectos de Natpar sobre la fertilidad humana. Los datos en animales no indican ningún deterioro de la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Natpar sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Dado que los síntomas neurológicos pueden ser un signo de hipoparatiroidismo no controlado, se debe indicar a los pacientes con alteraciones de la cognición o de la atención que se abstengan de conducir o utilizar máquinas hasta que los síntomas hayan cedido.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes entre los pacientes tratados con Natpar fueron hipercalcemia, hipocalcemia, y sus manifestaciones clínicas asociadas, entre las que se incluyen cefalea, diarrea, vómitos, parestesia, hipoestesia e hipercalciuria. En los estudios clínicos, estas reacciones por lo general fueron de carácter leve a moderado en términos de gravedad y transitorias, y fueron controladas con ajustes de las dosis de Natpar, calcio y/o vitamina D activa (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas observadas para los pacientes tratados con Natpar en el estudio controlado con placebo y en la experiencia post-comercialización, clasificadas por órganos y sistemas (según la clasificación de MedDRA) y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Todas las reacciones adversas identificadas en la experiencia post-comercialización están *en cursiva*.

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunológico			<i>Reacciones de hipersensibilidad (disnea, angioedema, urticaria, erupción cutánea)</i>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	hipercalcemia, hipocalcemia	hipomagnesemia [†] , tetania [†]	
Trastornos psiquiátricos		ansiedad [†] , insomnio*	
Trastornos del sistema nervioso	cefalea ^{*,†} , hipoestesia [†] , parestesia [†]	somnolencia*	
Trastornos cardíacos		palpitaciones ^{*,†}	
Trastornos vasculares		hipertensión*	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		tos [†]	
Trastornos gastrointestinales	diarrea ^{*,†} , náuseas*, vómitos*	dolor en la zona superior del abdomen*	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	artralgia*, espasmos musculares [†]	sacudidas musculares [†] , dolor musculoesquelético [†] , mialgia [†] , cervicalgia [†] , dolor en extremidades	
Trastornos renales y urinarios		Hipercalciuria*, polaquiuria [†]	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		astenia*, dolor torácico [†] , fatiga, reacciones en el lugar de la inyección, sed*	
Exploraciones complementarias		positivo para anticuerpos anti hormona paratiroidea, 25-hidrox icolecalciferol disminuido en sangre [†] , vitamina D disminuida	

*Signos y síntomas potencialmente asociados con hipercalcemia observados en los estudios clínicos.

[†]Signos y síntomas potencialmente asociados con hipocalcemia observados en los estudios clínicos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipercalcemia e hipocalcemia fueron observadas de forma frecuente durante el periodo de ajuste de la dosis. El riesgo de hipocalcemia grave fue mayor después de la retirada de Natpar. Se han notificado casos de hipocalcemia que dieron lugar a convulsiones, en la post-comercialización (ver sección 4.4).

Reacciones en el lugar de la inyección

En el estudio controlado con placebo, el 9,5% (8/84) de los pacientes tratados con Natpar y el 15% (6/40) de los pacientes tratados con placebo experimentaron una reacción en el lugar de la inyección, todas fueron leves o moderadas en términos de gravedad.

Inmunogenicidad

En consonancia con las propiedades potencialmente inmunogénicas de los medicamentos con péptidos, la administración de Natpar puede desencadenar el desarrollo de anticuerpos. En el estudio controlado con placebo en adultos con hipoparatiroidismo, la incidencia de anticuerpos anti hormona paratiroidea (PTH) fue del 8,8% (3/34) y del 5,9% (1/17) en los pacientes que recibieron la administración subcutánea de 50 a 100 microgramos de Natpar o placebo una vez al día durante 24 semanas, respectivamente.

En todos los estudios clínicos en pacientes con hipoparatiroidismo después del tratamiento con Natpar durante un máximo de 7.4 años, la tasa de incidencia de inmunogenicidad fue de 16/87 (18,4%), y no pareció aumentar con el tiempo. Estos 16 pacientes tenían una concentración baja de anticuerpos anti PTH, y, en 12 de ellos, los anticuerpos se negativizaron posteriormente. La naturaleza aparentemente transitoria de los anticuerpos a la PTH probablemente se deba a la baja concentración. Dos de estos pacientes tenían anticuerpos con actividad neutralizante; estos pacientes mantuvieron una respuesta clínica sin evidencia de reacciones adversas relacionadas con la inmunidad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La sobredosis puede provocar hipercalcemia cuyos síntomas pueden incluir palpitaciones cardíacas, alteraciones en el ECG, hipotensión, náuseas, vómitos, mareos y cefalea. La hipercalcemia grave puede ser una afección potencialmente mortal, que requiere atención médica urgente y una vigilancia cuidadosa (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Homeostasis del calcio, hormonas paratiroideas y análogos, código ATC: H05AA03

Mecanismo de acción

La hormona paratiroidea (PTH) endógena es secretada por las glándulas paratiroides en forma de polipéptido de 84 aminoácidos. La PTH ejerce su acción a través de los receptores de hormona paratiroidea en la superficie celular, presentes en huesos, riñones y tejido nervioso. Los receptores de hormona paratiroidea pertenecen a la familia de los receptores acoplados a proteínas G.

La PTH tiene diversas funciones fisiológicas críticas que incluyen su papel central para modular los niveles séricos de calcio y de fosfato dentro de valores regulados en forma ajustada, regular la excreción renal de calcio y fosfato, activar la vitamina D y mantener un recambio óseo normal.

Natpar se produce en *E. coli* mediante tecnología de ADN recombinante y es idéntica a la secuencia de 84 aminoácidos de la hormona paratiroidea humana endógena.

Efectos farmacodinámicos

La PTH (1-84) es el principal regulador de la homeostasis del calcio plasmático. En el riñón, la PTH (1-84) aumenta la reabsorción tubular renal de calcio y promueve la excreción de fosfato.

El efecto global de la PTH es aumentar la concentración sérica de calcio, reducir la excreción urinaria de calcio y reducir la concentración sérica de fosfato.

Natpar tiene la misma secuencia primaria de aminoácidos que la hormona paratiroidea endógena y puede anticiparse que tiene los mismos efectos fisiológicos.

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y la eficacia clínica de Natpar en adultos con hipoparatiroidismo se derivan de un estudio aleatorizado controlado con placebo y un estudio abierto de extensión. En estos estudios, Natpar fue autoadministrado mediante inyección subcutánea a dosis diarias entre 25 a 100 microgramos.

Estudio 1 – REPLACE

El objetivo de este estudio fue mantener los niveles de calcio sérico con Natpar mientras se reducía o reemplazaba el calcio oral y la vitamina D activa. Fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 24 semanas de duración. En este estudio, los pacientes con hipoparatiroidismo crónico que recibían calcio y formas activas de vitamina D (metabolito o análogos de la vitamina D) fueron aleatorizados para recibir Natpar (n=84) o placebo (n=40). La media de edad fue 47,3 años (rango, 19 a 74 años); 79% eran mujeres. Los pacientes habían tenido hipoparatiroidismo por un promedio de 13,6 años.

Durante la aleatorización, las formas activas de vitamina D se redujeron en un 50% y a los pacientes se les asignó para recibir 50 microgramos/día de Natpar o placebo. Después de la aleatorización hubo una fase de determinación de dosis de Natpar de 12 semanas y una fase de mantenimiento de la dosis de Natpar de 12 semanas.

El 90% de los pacientes aleatorizados completaron las 24 semanas de tratamiento.

Para el análisis de eficacia, se consideró respondedores aquellos sujetos que satisficieron tres componentes de un criterio de respuesta en tres partes. Un paciente respondedor se definió utilizando una variable primaria de eficacia compuesta de una reducción del 50%, como mínimo, de la dosis de vitamina D activa al inicio Y una reducción del 50%, como mínimo, del calcio oral al inicio Y una concentración de calcio sérico total corregida por albúmina mantenida o normalizada con respecto al valor inicial ($\geq 1,875$ mmol) y que no excediera el límite superior del rango normal de laboratorio.

Al final del tratamiento, 46/84 (54,8%) de los pacientes tratados con Natpar alcanzaron la variable primaria frente a 1/40 (2,5%) de los pacientes tratados con placebo ($p<0,001$).

En la semana 24, para los pacientes que habían completado el estudio, 34/79 (43%) de los pacientes con Natpar se habían independizado del tratamiento con vitamina D activa y estaban recibiendo no más de 500 mg de citrato de calcio, frente a 2/33 (6,1%) de los pacientes tratados con placebo ($p<0,001$).

Un 69% (58/84) de los sujetos aleatorizados para recibir Natpar mostraron una reducción del calcio oral $\geq 50\%$, frente a un 7,5% (3/40) de los sujetos aleatorizados para placebo. La media del cambio porcentual con respecto al inicio en calcio oral fue de -51,8% (DE 44,6) en los sujetos que recibieron Natpar, frente al 6,5% (DE 38,5) en el grupo de placebo ($p<0,001$). Además, el 87% (73/84) de los pacientes tratados con Natpar mostraron una reducción $\geq 50\%$ en la vitamina D activa oral, frente a un 45% (18/40) en el grupo de placebo.

Estudio 2 – RACE

El estudio 2 es un estudio de seis años, abierto de extensión a largo plazo, de la administración subcutánea diaria de Natpar en sujetos con hipoparatiroidismo que habían completado estudios previos con Natpar.

Se reclutó a un total de 49 sujetos en el estudio. Los sujetos recibieron dosis de 25 microgramos, 50 microgramos, 75 microgramos o 100 microgramos/día hasta un máximo de aproximadamente 72 meses (media de 2038 días (~5,6 años). El período mínimo de exposición a Natpar fue de 41 días, y el período máximo fue de 2 497 días [~6,8 años]).

El 61,2 % (30/49) de los sujetos alcanzó la variable primaria al final del tratamiento, definido como una concentración de calcio sérico total corregida por albúmina mantenida o normalizada con respecto al valor inicial y que no excediera el límite superior de los valores normales; una reducción ≥ 50 % con respecto al inicio o ≤ 500 mg de suplemento de calcio; y una reducción ≥ 50 % con respecto al inicio o $\leq 0,25$ μg de suplemento de calcitriol.

Los resultados demuestran perdurabilidad de los efectos fisiológicos de Natpar a lo largo de 72 meses, incluido el mantenimiento de la media de los niveles de calcio sérico corregidos por albúmina (n = 49, 2,09 (Desviación estándar (DE) 0,174) mmol/l al inicio; n = 38, 2,08 (DE 0,167) mmol/l a los 72 meses), una disminución del fosfato sérico (n = 49, 1,56 (DE 0,188) mmol/l al inicio; n = 36, 1,26 (DE 0,198) mmol/l a los 72 meses) y el mantenimiento del producto de fosfato de calcio normal ($< 4,4 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$) para todos los sujetos (n = 49 al inicio, n = 36 a los 72 meses).

Los efectos a largo plazo fueron una disminución en la media de excreción urinaria de calcio hasta el rango normal (n = 48, 8,92 (DE 5.009) mmol/día al inicio; n = 32, 5,63 (DE 3.207) mmol/día a los 72 meses), y la estabilización de los niveles medios de creatinina sérica normal (n = 49, 84,7 (DE 18,16) $\mu\text{mol/l}$ al inicio; n = 38, 78,2 (DE 18,52) $\mu\text{mol/l}$ a los 72 meses). Además, se observó un mantenimiento de la densidad mineral ósea normal.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Natpar en uno o más grupos de la población pediátrica en hipoparatiroidismo (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de Natpar tras la administración subcutánea en el muslo en pacientes con hipoparatiroidismo fue consistente con la observada en mujeres posmenopáusicas sanas que recibieron hormona paratiroidea en el muslo y en el abdomen.

Absorción

Natpar administrado por vía subcutánea tiene una biodisponibilidad absoluta del 53%.

Distribución

Tras la administración intravenosa, Natpar tiene un volumen de distribución de 5,35 l en estado estacionario.

Biotransformación

Los estudios *in vitro* e *in vivo* demostraron que el aclaramiento de Natpar se realiza fundamentalmente mediante un proceso hepático, con una actividad menor por parte de los riñones.

Eliminación

En el hígado, la hormona paratiroidea es escindida por las catepsinas. En el riñón, la hormona paratiroidea y los fragmentos C-terminales se eliminan mediante filtración glomerular.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

La hormona paratiroidea (ADNr) fue evaluada en un estudio abierto de farmacocinética/farmacodinámica en el que 7 pacientes con hipoparatiroidismo recibieron dosis únicas subcutáneas de 50 y 100 microgramos, con un intervalo de lavado de 7 días entre las dosis.

Las concentraciones plasmáticas máximas (T_{max} media) de Natpar se producen dentro de los 5 a 30 minutos, con un segundo pico, normalmente menor, después de 1 a 2 horas. La semivida terminal aparente ($t_{1/2}$) fue 3,02 y 2,83 horas para las dosis de 50 y 100 microgramos, respectivamente. Los incrementos medios máximos de calcio sérico, que se produjeron a las 12 horas, fueron aproximadamente 0,125 mmol/l y 0,175 mmol/l con la dosis de 50 microgramos y 100 microgramos, respectivamente.

Efecto sobre el metabolismo de los minerales

El tratamiento con Natpar aumenta la concentración de calcio sérico en los pacientes con hipoparatiroidismo y este incremento se produce en función de la dosis. Tras una única inyección de hormona paratiroidea (ADNr), la media de calcio sérico total alcanzó su nivel máximo entre 10 y 12 horas después. La respuesta calcémica se mantiene durante más de 24 horas después de la administración.

Excreción urinaria de calcio

El tratamiento con Natpar produce una disminución en la excreción urinaria de calcio entre 13 y 23% (dosis de 50 y 100 microgramos, respectivamente) hasta un nadir en el punto temporal de 3 a 6 horas, que vuelve a los niveles previos a la administración en un plazo de 16 a 24 horas.

Fosfato

Tras la inyección con Natpar, los niveles séricos de fosfato disminuyen de manera proporcional a los niveles de PTH (1-84) en las primeras 4 horas y persisten durante 24 horas después de la inyección.

Vitamina D activa

Después de una dosis única de Natpar, la concentración sérica de $1,25(OH)_2D$ aumenta a niveles máximos en aproximadamente 12 horas, con un retorno a los niveles cercanos a los iniciales a las 24 horas. Se observó un aumento mayor en los niveles séricos de $1,25(OH)_2D$ con la dosis de 50 microgramos frente a la de 100 microgramos, probablemente debido a la inhibición directa de la enzima 25-hidroxivitamina D-1-hidroxilasa renal por parte del calcio sérico.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Se llevó a cabo un estudio de farmacocinética en sujetos sin hipoparatiroidismo, en 6 hombres y 6 mujeres con insuficiencia hepática moderada (puntuación de 7 a 9 en la escala de Child-Pugh [Grado B]), frente a un grupo equiparado de 12 sujetos con función hepática normal. Tras una única dosis de 100 microgramos por vía subcutánea, los valores medios de C_{max} y C_{max} corregida en función de valor inicial fueron 18% a 20% mayores en los sujetos con insuficiencia moderada que en los sujetos con función normal. No se observaron diferencias aparentes en los perfiles de concentración-tiempo del calcio sérico total entre los dos grupos de función hepática. No se recomienda un ajuste de la dosis de Natpar en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

La farmacocinética después de una dosis única de Natpar de 100 microgramos por vía subcutánea se evaluó en 16 sujetos sin insuficiencia (aclaramiento de creatinina (CL_{cr}) > 80 ml/min) y en 16 sujetos con insuficiencia renal. La media de la concentración máxima (C_{max}) de PTH tras 100 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr) en sujetos con insuficiencia renal leve a moderada (CL_{cr} 30 a 80 ml/min) fue aproximadamente un 23% mayor que la observada en sujetos con una función renal normal. La exposición a la PTH medida por el $AUC_{0-última}$ y $AUC_{0-última}$ corregida en función de valor inicial fue aproximadamente un 3,9% y 2,5%, respectivamente, mayor que la observada en sujetos con función renal normal.

En función de estos resultados, no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (CL_{cr} 30 a 80 ml/min). No se han realizado estudios en pacientes sometidos a diálisis renal. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave.

Población pediátrica

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos con Natpar no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos de 65 y más años de edad para determinar si la respuesta en estos sujetos difiere de la de los sujetos más jóvenes.

Sexo

En el estudio REPLACE no se observaron diferencias clínicamente relevantes en función del sexo.

Peso

No es necesario un ajuste de la dosis en función del peso.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, mutagenicidad, toxicidad para la fertilidad y la reproducción en general y tolerancia local.

Las ratas tratadas con inyecciones diarias de Natpar durante 2 años presentaron una formación ósea exagerada dependiente de la dosis y un aumento de la incidencia de tumores óseos, incluido osteosarcoma, muy probablemente debido a un mecanismo no genotóxico. Debido a las diferencias en la fisiología ósea en ratas y en seres humanos, se desconoce la relevancia clínica de estos resultados. En los estudios clínicos no se ha observado ningún caso de osteosarcoma.

Natpar no afectó de manera adversa la fertilidad ni el desarrollo embrionario temprano en ratas, el desarrollo embriofetal en ratas y conejos ni el desarrollo pre/post natal en ratas. Una cantidad mínima de Natpar se excreta en la leche de las ratas lactantes.

En monos a los que se administraron dosis subcutáneas diarias durante 6 meses, se observó un aumento de la ocurrencia de mineralización tubular renal a niveles de exposición 2,7 veces mayores que los niveles de exposición clínica con la dosis más elevada.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Cloruro de sodio

Manitol

Ácido cítrico monohidratado

Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)

Disolvente

Metacresol

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Solución reconstituida

Después de la reconstitución, la estabilidad química y física en uso se ha demostrado durante un máximo de 14 días si se conserva en nevera (entre 2°C y 8°C) y durante un máximo de 3 días si se conserva fuera de la nevera a temperatura no superior a 25°C durante el periodo de uso de 14 días.

Conservar la pluma con un cartucho reconstituido perfectamente cerrada, para proteger el cartucho de la luz.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar el cartucho dentro del portacartuchos en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El cartucho de vidrio de doble cámara contenido en el portacartuchos está fabricado con vidrio tipo I, con dos tapones de goma bromobutílica y un capuchón engarzado (aluminio) con un sello de goma bromobutílica.

Natpar 25 microgramos

Cada cartucho incluido en el portacartuchos violeta contiene 350 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr) en forma de polvo en la primera cámara y 1000 microlitros de disolvente en la segunda cámara (correspondiente a 14 dosis).

Natpar 50 microgramos

Cada cartucho incluido en el portacartuchos rojo contiene 700 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr) en forma de polvo en la primera cámara y 1000 microlitros de disolvente en la segunda cámara (correspondiente a 14 dosis).

Natpar 75 microgramos

Cada cartucho incluido en el portacartuchos gris contiene 1050 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr) en forma de polvo en la primera cámara y 1000 microlitros de disolvente en la segunda cámara (correspondiente a 14 dosis).

Natpar 100 microgramos

Cada cartucho incluido en el portacartuchos azul contiene 1400 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr) en forma de polvo en la primera cámara y 1000 microlitros de disolvente en la segunda cámara (correspondiente a 14 dosis).

Tamaño del envase: caja con 2 cartuchos.

Se utilizan colores distintos de caja / cartucho para indicar las diferentes concentraciones:

25 microgramos – Violeta
50 microgramos – Rojo
75 microgramos – Gris
100 microgramos – Azul

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La hormona paratiroidea (ADNr) se inyecta utilizando el cartucho con una pluma reutilizable. Cada pluma debe ser utilizada por un solo paciente. Se debe utilizar una nueva aguja estéril para cada inyección. Utilizar agujas para pluma de 31 G x 8 mm. Después de la reconstitución, el líquido debe ser incoloro y prácticamente sin partículas extrañas; la hormona paratiroidea (ADNr) no debe utilizarse si la solución reconstituida está turbia, coloreada o si contiene partículas visibles.

NO AGITAR durante ni después de la reconstitución; agitar la solución puede provocar la desnaturalización del principio activo.

Lea las instrucciones de uso incluidas en el prospecto antes de usar la pluma reutilizable.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 24 abril 2017
Fecha de la última renovación: 22 marzo 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

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

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en el artículo 9 del Reglamento (CE) 507/2006 y, en consecuencia, el titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los IPSs cada 6 meses.

Los requerimientos para la presentación de los IPS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
<p>Estudio observacional posautorización de seguridad (EPAS): A fin de recopilar datos de largo plazo sobre eficacia clínica y seguridad, el TAC deberá presentar los resultados de un estudio basado en los datos surgidos de un registro de pacientes con hipoparatiroidismo y tratados con NATPAR. El TAC deberá recopilar datos sobre criterios objetivos de valoración (huesos, calcificaciones de tejidos blandos y función renal), junto con datos sobre hipercalciuria y calidad de vida.</p> <p>El informe final del estudio clínico se deberá presentar antes del:</p>	<p>El TAC deberá planificar de modo de incluir informes regulares de avance del registro en el IPS.</p> <p>31 de diciembre de 2035</p>

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14a(4) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
<p>A fin de confirmar aún más la eficacia y la seguridad de NATPAR en el tratamiento de pacientes con hipoparatiroidismo crónico que no pueden ser adecuadamente controlados con el tratamiento estándar solo, el TAC deberá llevar a cabo un estudio aleatorizado y controlado que compare NATPAR con el tratamiento estándar y con una dosificación alternativa según un protocolo acordado.</p> <p>El informe del estudio clínico se deberá presentar antes del:</p>	<p>30 de junio de 2025</p>

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Natpar 25 microgramos/dosis polvo y disolvente para solución inyectable
Natpar 50 microgramos/dosis polvo y disolvente para solución inyectable
Natpar 75 microgramos/dosis polvo y disolvente para solución inyectable
Natpar 100 microgramos/dosis polvo y disolvente para solución inyectable
Hormona paratiroidea (ADNr)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada dosis contiene 25 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr) en 71,4 microlitros de solución tras la reconstitución.

Cada cartucho contiene 350 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr).

Cada dosis contiene 50 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr) en 71,4 microlitros de solución tras la reconstitución.

Cada cartucho contiene 700 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr).

Cada dosis contiene 75 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr) en 71,4 microlitros de solución tras la reconstitución.

Cada cartucho contiene 1050 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr).

Cada dosis contiene 100 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr) en 71,4 microlitros de solución tras la reconstitución.

Cada cartucho contiene 1400 microgramos de hormona paratiroidea (ADNr).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro de sodio, manitol, ácido cítrico monohidratado, metacresol, hidróxido de sodio (para ajuste del pH), agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

2 cartuchos en sus respectivos portacartuchos.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea

Utilizar con el dispositivo de mezclado, la pluma Natpar y agujas para pluma

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Desechar el cartucho mezclado a los 14 días.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Mantener el cartucho en su portacartuchos y en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1078/001

EU/1/15/1078/002

EU/1/15/1078/003

EU/1/15/1078/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Natpar 25
Natpar 50
Natpar 75
Natpar 100

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL PORTACARTUCHOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Natpar 25 mcg/dosis polvo para solución inyectable
Natpar 50 mcg/dosis polvo para solución inyectable
Natpar 75 mcg/dosis polvo para solución inyectable
Natpar 100 mcg/dosis polvo para solución inyectable
Hormona paratiroidea (ADNr)
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

TEXTO RECORDATORIO EN MARBETE (incluido en el envase)

Colocar la aguja antes de mezclar
Ver las instrucciones de uso

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Natpar 25 microgramos/dosis polvo y disolvente para solución inyectable
Natpar 50 microgramos/dosis polvo y disolvente para solución inyectable
Natpar 75 microgramos/dosis polvo y disolvente para solución inyectable
Natpar 100 microgramos/dosis polvo y disolvente para solución inyectable
Hormona paratiroidea

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Natpar y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Natpar
3. Cómo usar Natpar
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Natpar
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso

1. Qué es Natpar y para qué se utiliza

¿Qué es Natpar?

Natpar es un suplemento hormonal para adultos con glándulas paratiroides hipoactivas, una condición denominada "hipoparatiroidismo".

El hipoparatiroidismo es una enfermedad provocada por niveles bajos de hormona paratiroidea, que es producida por las glándulas paratiroides en el cuello. Esta hormona controla la cantidad de calcio y de fosfato en la sangre y en la orina.

Si sus niveles de hormona paratiroidea son demasiado bajos, puede presentar un bajo nivel de calcio en sangre. El nivel bajo de calcio puede provocar síntomas en diversas partes del cuerpo, como los huesos, el corazón, la piel, los músculos, los riñones, el cerebro y los nervios. Para consultar una lista de los síntomas del nivel bajo de calcio, ver sección 4.

Natpar es una forma sintética de la hormona paratiroidea que ayuda a mantener los niveles de calcio y de fosfato en su sangre y orina en un nivel normal.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Natpar

No use Natpar

- si es alérgico a la hormona paratiroidea o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

- si está recibiendo o ha recibido radioterapia en los huesos
- si tiene cáncer de huesos u otro cáncer que se haya extendido a los huesos
- si tiene un mayor riesgo de desarrollar un tipo de cáncer de huesos denominado osteosarcoma (por ejemplo, si tiene enfermedad de Paget u otras enfermedades de huesos)
- si un análisis de sangre indica que tiene aumentos inexplicables de fosfatasa alcalina ósea
- si tiene pseudohipoparatiroidismo, una afección rara en la que el organismo no responde adecuadamente a la hormona paratiroidea producida por el cuerpo

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Natpar.

Si está en tratamiento con Natpar, puede que sufra efectos adversos relacionados con niveles bajos o altos de calcio en la sangre (ver estos efectos adversos en la sección 4).

Estos efectos tienen mayor probabilidad de ocurrir:

- al iniciar el tratamiento con Natpar;
- si modifica la dosis de Natpar;
- si se salta una de las inyecciones diarias;
- o si deja de administrarse Natpar por un periodo breve o definitivamente.

Puede que se le administren medicamentos para tratar estos efectos adversos o para ayudar a prevenirlos, o tal vez se le pida que suspenda alguno de los medicamentos que toma. Estos medicamentos incluyen calcio o vitamina D.

Si sus síntomas son graves, su médico puede administrarle un tratamiento médico adicional.

Su médico evaluará sus niveles de calcio. Puede que tenga que modificar la dosis de Natpar o suspender las inyecciones durante un periodo breve.

Pruebas y procedimientos

Su médico controlará cómo responde al tratamiento:

- durante los primeros 7 días posteriores al inicio del tratamiento y
- si se modifica la dosis.

Esto se hará mediante análisis que miden el nivel de calcio en la sangre o en la orina. Puede que su médico le indique que modifique la cantidad de calcio o de vitamina D que toma (en cualquiera de sus formas, incluyendo los alimentos ricos en calcio).

Hable con su médico o farmacéutico antes de usar Natpar si tiene piedras en los riñones.

Niños y adolescentes

Natpar no debe usarse en niños ni adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Natpar

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los siguientes:

- digoxina, también conocido como digital, un medicamento para el corazón
- medicamentos para el tratamiento de la osteoporosis, llamados bifosfonatos, como el ácido alendrónico
- medicamentos que pueden afectar los niveles de calcio en la sangre, como el litio o ciertos medicamentos utilizados para aumentar la cantidad de orina (diuréticos).

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Los datos sobre la seguridad de Natpar en mujeres embarazadas son limitados. Se ha demostrado que Natpar pasa a la leche materna en ratas, pero se desconoce si pasa a la leche materna en los seres humanos.

Su médico decidirá si es necesario iniciar el tratamiento con Natpar. Su médico decidirá también si debe seguir utilizando este medicamento si queda embarazada o si comienza a dar el pecho durante el tratamiento.

Se desconoce si Natpar tiene efectos sobre la fertilidad.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Natpar sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula. Sin embargo, el hipoparatiroidismo en sí puede afectar su capacidad de concentración. Si su capacidad de concentración se ve afectada, no debe conducir ni utilizar máquinas hasta que no haya mejorado.

Natpar contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Natpar

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Su médico o enfermero le enseñarán cómo usar la pluma de Natpar.

Natpar se administra en forma de una inyección subcutánea (bajo la piel) todos los días, utilizando una pluma para ayudar a inyectar el medicamento.

En este prospecto, a la “pluma reutilizable de Natpar” se la denomina “pluma de Natpar” o “pluma”.

Dosis

La dosis de inicio recomendada de Natpar es de 50 microgramos al día.

- Sin embargo, su médico puede indicar que comience con 25 microgramos al día en función del resultado de un análisis de sangre.
- Después de 2 a 4 semanas, su médico puede ajustar la dosis.

La dosis de Natpar varía de persona a persona. Pueden necesitarse entre 25 y 100 microgramos de Natpar al día.

Su médico puede indicarle que tome otros medicamentos tales como suplementos de calcio o vitamina D mientras está usando Natpar. Su médico le indicará cuánto debe tomar al día.

Cómo usar la pluma

Lea la “**Sección 7. Instrucciones de uso**” de este prospecto antes de usar la pluma.

No use la pluma si la solución está turbia o coloreada, o si contiene partículas visibles.

Antes de utilizar la pluma por primera vez, se debe mezclar el medicamento.

Una vez que haya mezclado el medicamento, la pluma de Natpar está lista para usar y el medicamento puede ser inyectado bajo la piel del muslo. Al día siguiente inyecte en el otro muslo y siga alternando entre los dos.

Cada vez que reciba una dosis de Natpar, se recomienda encarecidamente anotar el nombre y el número de lote del medicamento, a fin de mantener un registro de los lotes utilizados.

Duración del tratamiento

Siga usando Natpar durante el tiempo que su médico le prescriba.

Si usa más Natpar del que debe

Si por error se inyecta más de una dosis de Natpar en un mismo día, contacte con su médico o farmacéutico inmediatamente.

Si olvidó usar Natpar

Si olvidó usar Natpar (o no se lo puede inyectar a la hora habitual), póngase la inyección tan pronto como pueda pero no se inyecte más de una dosis el mismo día.

Administre la siguiente dosis de Natpar en el horario habitual al día siguiente. Puede que necesite tomar más suplementos de calcio si presenta signos de nivel bajo de calcio en sangre; vea los síntomas en la sección 4.

No se inyecte una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Natpar

Consulte con su médico si desea interrumpir el tratamiento con Natpar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Con el uso de Natpar pueden producirse los siguientes efectos adversos potencialmente graves:

- Muy frecuentes: niveles elevados de calcio en sangre, que pueden producirse más a menudo al iniciar el tratamiento con Natpar.
- Muy frecuentes: niveles bajos de calcio en sangre; esto puede ocurrir más a menudo si deja de usar Natpar de forma repentina.

Los síntomas relacionados con niveles altos o bajos de calcio se incluyen en la lista que aparece a continuación. Si sufre cualquiera de estos efectos adversos, consulte a su médico inmediatamente.

Otros efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- dolores de cabeza*.[†]
- hormigueo y adormecimiento en la piel[†]
- diarrea*.[†]

- náuseas y vómitos*
- dolor en las articulaciones*
- espasmos musculares†

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- nerviosismo o ansiedad†
- problemas para dormir (somnia durante el día o dificultad para dormir por la noche)*
- latidos acelerados o irregulares del corazón*,†
- presión arterial alta*
- tos†
- dolor de estómago*
- sacudidas o calambres musculares†
- dolor muscular†
- dolor de cuello†
- dolor en brazos y piernas
- aumento del nivel de calcio en la orina*
- necesidad de orinar con frecuencia†
- fatiga y falta de energía*
- dolor en el pecho
- enrojecimiento y dolor en el lugar de la inyección
- sed*
- anticuerpos (producidos por su sistema inmunológico) contra Natpar
- en los análisis de sangre, su médico puede observar disminución de los niveles de vitamina D y de magnesio†

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- reacciones alérgicas (hipersensibilidad), como: hinchazón de la cara, los labios, la boca o la lengua; dificultad para respirar; picor; erupción cutánea; urticaria
- Convulsiones (crisis epilépticas) debidas a niveles bajos de calcio en sangre†

*Estos efectos adversos pueden estar relacionados con un nivel elevado de calcio en la sangre.

†Estos efectos adversos pueden estar relacionados con un nivel bajo de calcio en la sangre.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Natpar

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el cartucho y en la caja después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Antes de mezclar

- Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
- No congelar.
- Mantener el cartucho en su portacartuchos y en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Después de mezclar

- Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
- No congelar.
- Conservar la pluma con un cartucho ya mezclado perfectamente cerrada para proteger el cartucho de la luz.
- No utilizar este medicamento durante más de 14 días después de que haya sido mezclado.
- No utilizar este medicamento si no lo ha conservado correctamente.
- Antes de colocar una nueva aguja en la pluma de Natpar, verifique que la solución sea transparente e incolora. Es frecuente ver pequeñas burbujas. No utilice este medicamento si se ha vuelto turbio, ha cogido color o si contiene partículas visibles.

Los medicamentos no se deben tirar a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Natpar

El principio activo es hormona paratiroidea (ADNr).

Se presenta en cartuchos con 4 concentraciones distintas (cada cartucho contiene 14 dosis):

Natpar 25 microgramos

Cada dosis contiene 25 microgramos de hormona paratiroidea en 71,4 microlitros de solución tras la reconstitución.

Natpar 50 microgramos

Cada dosis contiene 50 microgramos de hormona paratiroidea en 71,4 microlitros de solución tras la reconstitución.

Natpar 75 microgramos

Cada dosis contiene 75 microgramos de hormona paratiroidea en 71,4 microlitros de solución tras la reconstitución.

Natpar 100 microgramos

Cada dosis contiene 100 microgramos de hormona paratiroidea en 71,4 microlitros de solución tras la reconstitución.

Los demás componentes en el cartucho (para todas las concentraciones) son:

En el polvo:

- cloruro de sodio
- manitol
- ácido cítrico monohidratado
- hidróxido de sodio (para ajuste del pH)

En el disolvente:

- metacresol
- agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase

Cada cartucho de Natpar contiene el medicamento en forma de polvo junto con un disolvente para preparar una solución inyectable. El cartucho es de vidrio, con un tapón de goma en la parte superior. El cartucho está dentro de un portacartuchos de plástico.

Natpar está disponible en un envase con 2 cartuchos en sus portacartuchos.

El color de la caja y del cartucho indica la concentración de Natpar:

Natpar 25 microgramos/dosis

Cartucho violeta.

Natpar 50 microgramos/dosis

Cartucho rojo.

Natpar 75 microgramos/dosis

Cartucho gris.

Natpar 100 microgramos/dosis

Cartucho azul.

Titular de la autorización de comercialización y responsables de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Instrucciones de uso

Esta guía ha sido diseñada para ayudarle a preparar, inyectar y conservar su pluma de Natpar.

Estas instrucciones se dividen en 5 etapas

Conozca las partes de su pluma de Natpar y el medicamento Natpar
Preparación y mezcla de Natpar
Preparación de la pluma de Natpar
Administración de la dosis diaria
Conservación del medicamento

Si en cualquier momento necesita ayuda, comuníquese con su médico, farmacéutico o enfermero.

También puede comunicarse con Takeda en medinfoEMEA@takeda.com.

Qué necesita saber antes de empezar

- NO use su pluma de Natpar hasta que su médico o enfermero no le haya mostrado cómo hacerlo.
- Utilice estas instrucciones de uso cada vez que mezcle el medicamento, prepare la pluma o se aplique una inyección, para no olvidarse de llevar a cabo alguno de los pasos.
- Se debe colocar una nueva aguja en la pluma cada día.
- Se debe preparar un cartucho nuevo una vez cada 14 días.
- NO utilice este medicamento si advierte que se ha vuelto turbio, ha cogido color o si contiene partículas visibles.
- Conserve siempre el cartucho en la nevera (entre 2°C y 8°C).
- NO congele el cartucho.
- NO utilice un cartucho que haya sido congelado.
- Deseche todos los cartuchos ya mezclados de más de 14 días de antigüedad.
- Administre su dosis solo una vez al día.
- Para limpiar la pluma de Natpar, pase un trapo húmedo por el exterior de la pluma. NO coloque la pluma en agua, ni la lave ni la limpie con ningún líquido.
- Deseche el cartucho usado de Natpar y las agujas usadas según las instrucciones de su médico, farmacéutico o enfermero.
- Su pluma de Natpar puede ser reutilizada durante un máximo de 2 años.

Conozca las partes de su pluma de Natpar y el medicamento Natpar

Conozca las partes de la pluma de Natpar

Partes de la pluma de Natpar

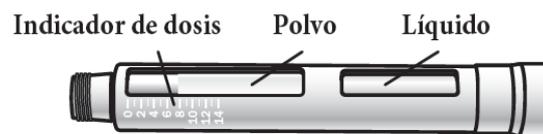
Nota: el protector del vástago (cartucho simulado) protege al vástago durante el envío desde la fábrica. Deseche el protector del vástago cuando esté listo para utilizar la pluma.



El cartucho de Natpar

El cartucho de Natpar contiene el medicamento en polvo y el disolvente para mezclarlo. Usted debe mezclar el polvo y el disolvente en el cartucho antes de usar la pluma de Natpar.

- Cada cartucho contiene 14 dosis.
- El indicador de dosis le indica el número de dosis que quedan en el cartucho.



Otros elementos necesarios:

Nota: las gasas con alcohol, las agujas para la inyección y el recipiente para elementos cortantes y punzantes no están incluidos en el envase.
La etiqueta de seguimiento para los cartuchos del medicamento está dentro de estas instrucciones de uso.

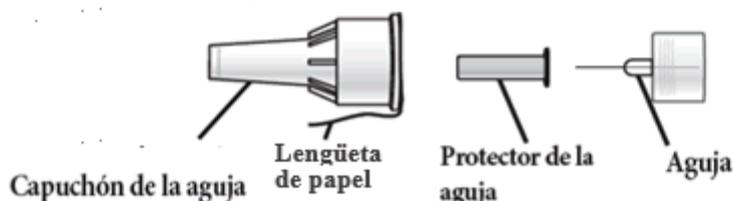


Etiqueta de seguimiento para los cartuchos del medicamento

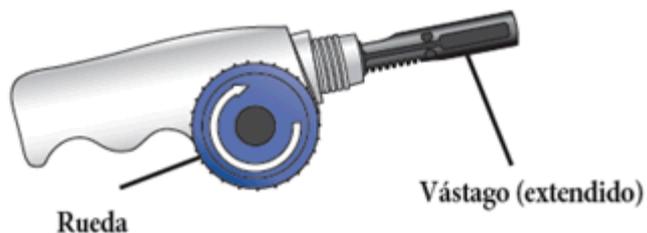
Use la gasa con alcohol para limpiar el área de inyección



Aguja descartable (Vista ampliada)



Dispositivo de mezclado



Preparación y mezcla de Natpar

Es necesario que mezcle Natpar antes de poder utilizarlo. Una vez que el medicamento está mezclado, se lo puede utilizar para un máximo de **14 inyecciones (14 dosis)**.

Si es la primera vez que usa Natpar usted mismo, su médico o enfermero lo guiarán a lo largo del proceso de mezclado del cartucho de Natpar.

1. Al prepararse para administrar una dosis, asegúrese de retirar su cartucho de Natpar de la nevera.

Nota: debe conservar el cartucho en la nevera en todo momento, salvo al preparar e inyectar el medicamento.

- Lávese y séquese las manos.
- Reúna siguientes elementos:
 - El dispositivo para mezclado
 - Un cartucho nuevo de Natpar de la nevera
 - Una aguja desechable nueva para la pluma
 - Recipiente para elementos cortantes y punzantes
 - Un lápiz o bolígrafo para anotar las fechas en las que mezcla el cartucho
 - La etiqueta de seguimiento para los cartuchos del medicamento (que está dentro de estas instrucciones de uso).
 - Su pluma de Natpar para inyectar el medicamento
 - Estas instrucciones de uso



2. Complete las fechas en la etiqueta de seguimiento para los cartuchos del medicamento.

Etiqueta de seguimiento para los cartuchos del medicamento

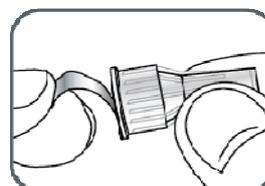
Instrucciones:

- Escriba la fecha de hoy al lado de “**Mezclado el**”.
- Escriba la fecha correspondiente a dentro de **14 días** al lado de “**Desechar el**” (el mismo día de la semana, dos semanas después).
- Deseche el cartucho en la fecha escrita en “**Desechar el**”, incluso si todavía queda medicamento en el cartucho. **No** use el cartucho en la fecha escrita en “**Desechar el**”.
- Para mezclar un cartucho nuevo se **debe** tener colocada una aguja para la pluma.

Cartucho 1	
Mezclado el:	___/___/___
Desechar el:	___/___/___ (Mismo día de la semana, 2 semanas después)

Cartucho 2	
Mezclado el:	___/___/___
Desechar el:	___/___/___ (Mismo día de la semana, 2 semanas después)

3. Retire la lengüeta de papel del capuchón de la aguja.



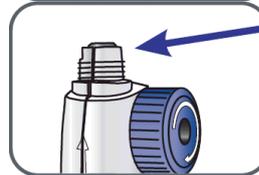
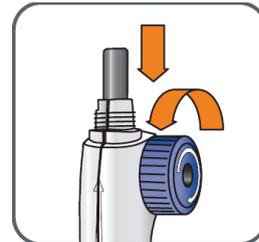
4. **Enrosque la aguja de la pluma en el cartucho en el sentido de las agujas del reloj.**

- Asegúrese de que la aguja de la pluma esté recta y firme sobre el cartucho (el extremo más ancho del capuchón de la aguja debe tocar el «hombro» del cartucho).
- **No** retire el capuchón o protector de la aguja hasta que usted esté listo para administrar el medicamento.



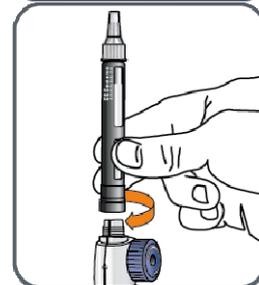
5. Gire la rueda del dispositivo para mezclado en sentido contrario a las agujas del reloj para bajar el vástago, si todavía no está bajado.

- Verifique que el vástago del dispositivo de mezclado se vea como en la imagen (totalmente retraído).



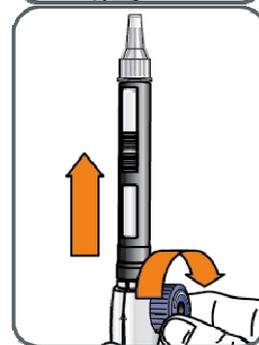
6. Enrosque el cartucho de Natpar en el dispositivo de mezclado, en sentido de las agujas del reloj.

- La aguja de la pluma debe estar firmemente colocada.

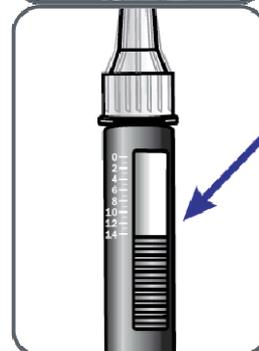


7. **Con el capuchón de la aguja hacia arriba,** gire lentamente la rueda en sentido de las agujas del reloj hasta que los tapones dentro del cartucho ya no se desplacen y **la rueda gire libremente.**

- Mantener la punta de la aguja hacia arriba.
- **NO** sostenga el dispositivo de mezclado en posición inclinada.

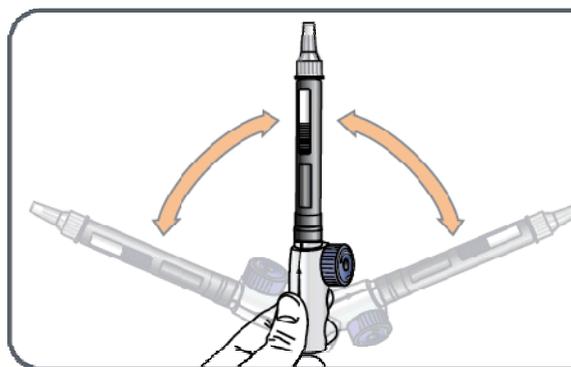


8. Verifique que los tapones se vean como en la imagen y que se mantengan juntos.



9. Sostenga el dispositivo de mezclado con el cartucho conectado, con la aguja hacia arriba, y mueva **suavemente** el cartucho de lado a lado (de la posición 9 a 3 de las agujas del reloj) unas 10 veces, para **disolver el polvo** contenido en el cartucho.

- **NO agitar el cartucho.**
- Verifique que la aguja apunte hacia arriba.
- Apoye el dispositivo de mezclado con el cartucho conectado y espere 5 minutos para permitir la disolución completa del polvo.

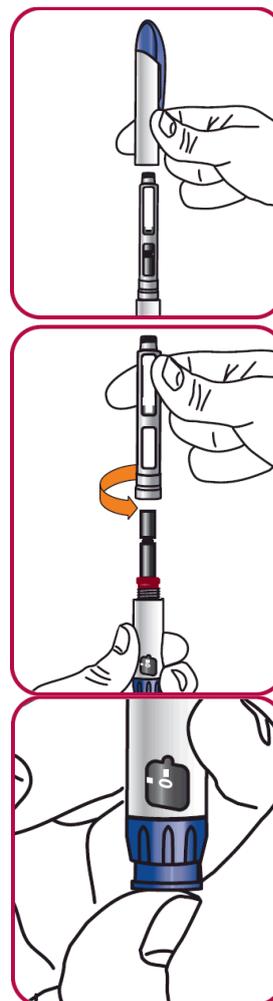


Compruebe la solución antes de **administrar cada dosis diaria**. Si transcurridos 5 minutos la solución está turbia, contiene partículas visibles o no es incolora, **no use el medicamento**. **Comuníquese con su médico, farmacéutico o enfermero**. Es normal ver pequeñas burbujas.

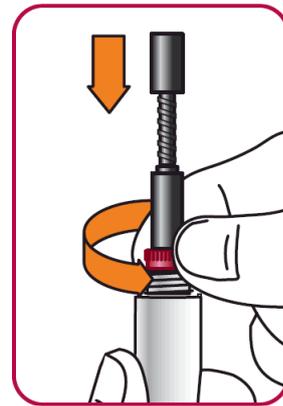
Preparación de la pluma de Natpar

Preparará la pluma de Natpar **una vez** cada 14 días

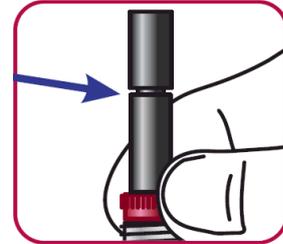
1. Tome la pluma y retire el capuchón. Guarde el capuchón para usarlo más tarde.
2. Desenrosque el protector del vástago (**cartucho simulado**) o el cartucho de medicamento vacío en sentido contrario a las agujas del reloj y deséchelo en un recipiente para elementos cortantes y punzantes.
3. Presione el botón de inyección. Debe verse un "0" que se alinea con la muesca de la ventanilla que indica las dosis. Si no se ve el "0" en la posición indicada, presione el botón de inyección hasta que esté alineado.



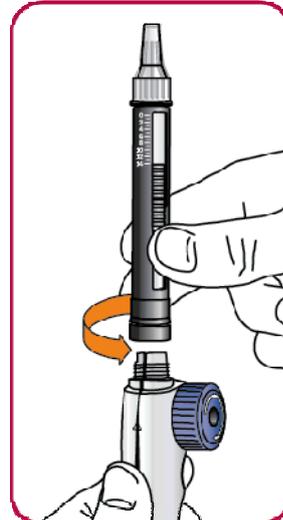
4. Haga descender el vástago. Si el vástago está extendido, gire el anillo rojo oscuro en sentido contrario a las agujas del reloj para hacerlo bajar. No ajuste demasiado el anillo.



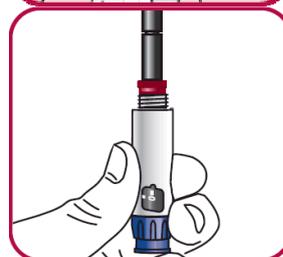
5. Verifique el vástago. Tendrá un pequeño surco si el procedimiento se hizo correctamente.



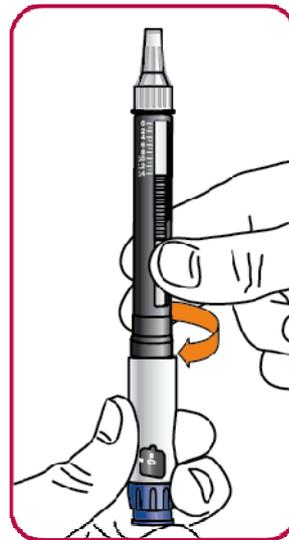
6. Desenrosque el cartucho del dispositivo de mezclado en sentido contrario a las agujas del reloj y apoye el dispositivo de mezclado.



7. Conecte el cartucho a la pluma. Levante la base de la pluma y sosténgala con el vástago hacia arriba.

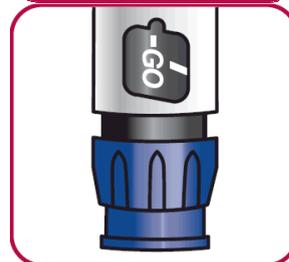


8. Con el capuchón de la aguja hacia arriba, enrosque el cartucho a la pluma en sentido de las agujas del reloj hasta que no quede espacio entre el cartucho y la pluma.

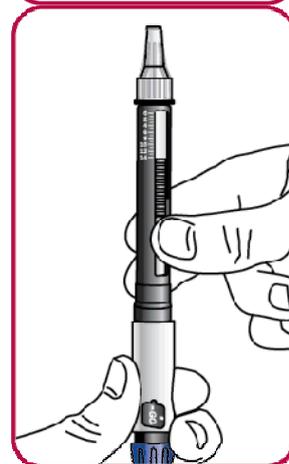


9. **Cebado de la pluma de Natpar**

Gire la perilla de dosificación en sentido de las agujas del reloj hasta que la palabra “GO” esté alineada con la muesca en la ventanilla indicadora de dosis.

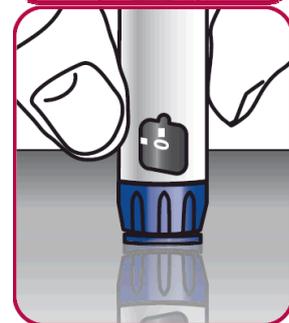


10. Sostenga la pluma con el capuchón de la aguja hacia arriba.



11. Presione el botón de inyección sobre una superficie plana, como por ejemplo una mesa, hasta que el “0” se alinee con la muesca en la ventanilla indicadora de dosis.

- Durante este paso es normal que aparezcan 1 o 2 gotas de líquido en la aguja.
- **No** retire el cartucho de la pluma hasta la fecha indicada en “**Desechar el**” o hasta que el cartucho esté vacío.
- Ceba la pluma solo 1 vez para cada cartucho nuevo.



Administración de la dosis diaria

NOTA: si acaba de terminar de mezclar el medicamento y de preparar la pluma y la aguja de la pluma está colocada, vaya directamente a “Antes de inyectar la dosis diaria” (paso 6 de esta sección) para ver las instrucciones sobre el modo de inyectarse con la pluma de Natpar.

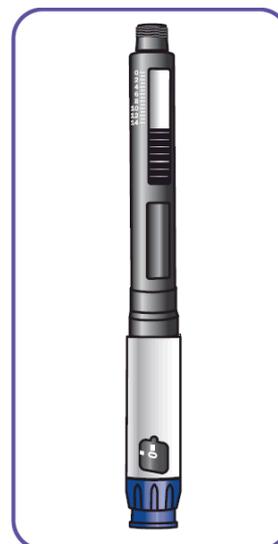
Si en cualquier momento necesita ayuda, pregunte a su médico o enfermero.

1. Lávese y séquese las manos.
2. Reúna los siguientes elementos:
 - La pluma de Natpar de la nevera
 - Una aguja desechable nueva para la pluma
 - Recipiente para elementos cortantes y punzantes
 - Gasa con alcohol

Nota: Debe conservar el cartucho ya mezclado, dentro de la pluma, en la nevera en todo momento, salvo al preparar e inyectar el medicamento.

3. **Verifique el cartucho.**

Quite el capuchón de la pluma de Natpar. El cartucho ya mezclado debe estar adentro.



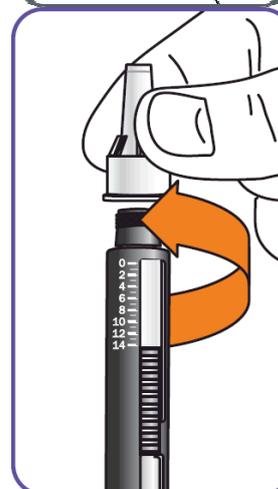
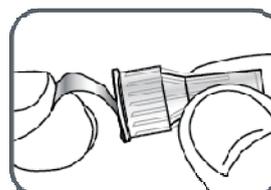
4. Antes de colocar una aguja nueva en su pluma, verifique lo siguiente:
 - Si la solución es transparente, **incolora** y sin partículas visibles. Es normal ver pequeñas burbujas.
Si el líquido no es transparente, incoloro o tiene partículas visibles, **no use este medicamento. Contacte con su médico, farmacéutico o enfermero.**

Tendrá que preparar un nuevo cartucho de Natpar si:

- No quedan más dosis en la pluma (el contador de dosis está en “0”).
- Se ha llegado a la fecha escrita en “**Desechar el**” (ver la etiqueta de seguimiento del medicamento).

5. Colocación de una nueva aguja.

- Retire la lengüeta de papel del capuchón de la aguja.
- Sostenga firmemente la pluma de Natpar en posición vertical.
- Mientras mantiene el capuchón de la aguja recto, enrósquelo firmemente sobre el cartucho en el sentido de las agujas del reloj (el extremo más ancho del capuchón de la aguja debe tocar el «hombro» del cartucho)
- Deje puesto el capuchón de la aguja.



6. Antes de inyectar la dosis diaria.

- NO utilizar un cartucho que haya sido congelado.
- Desechar todos los cartuchos mezclados si se ha llegado a la fecha indicada en “Desechar el” (ver la etiqueta de seguimiento del medicamento).

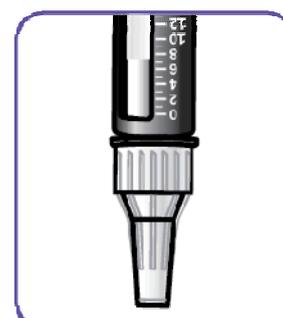
7. Limpie el área de inyección en el muslo con una gasa con alcohol. Inyecte en muslos alternativos cada día.



Asegúrese de que el capuchón de la aguja esté en todo momento apuntando hacia abajo durante los pasos 8 a 17.

8. Sostenga la pluma de Natpar con la punta de la aguja hacia abajo.

- Mantenga la aguja apuntando hacia abajo hasta que la inyección haya sido completada.



9. Sostenga la pluma de tal modo que vea la ventanilla que indica las dosis.



10. Gire la perilla de dosificación hasta que la palabra “GO” esté alineada con la muesca en la ventanilla. No gire la perilla de dosificación más allá de “GO.”

- Si la perilla de dosificación no gira con facilidad, puede que no quede suficiente líquido. Verifique el **indicador de dosis** en el cartucho para ver si queda alguna dosis, o controle la fecha en “**Desechar el**” en la **etiqueta de seguimiento del medicamento** para ver si han transcurrido más de 14 días.



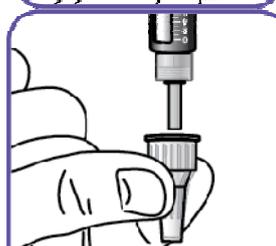
11. Golpee suavemente el cartucho de 3 a 5 veces. Esto aleja de la aguja cualquier burbuja de aire.



12. **Prepare la aguja de la pluma para aplicar la inyección.**

Sin desenroscar,

- Quite el capuchón de la aguja y déjelo a un lado.
- Luego retire el protector de la aguja y deséchelo.



13. Sostenga la pluma de modo que pueda ver la palabra “GO” en la ventanilla indicadora de dosis, con la aguja apuntando hacia abajo.

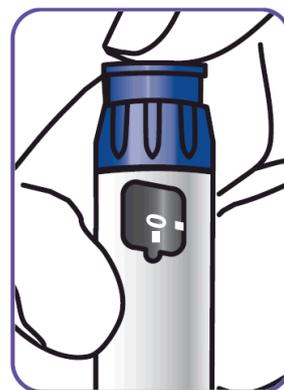


14. Lea cuidadosamente los pasos 15, 16 y 17 antes de inyectar el medicamento.

15. Inserte totalmente la aguja en el muslo (puede coger un pliegue de piel, si así se lo indica su médico o enfermero). Asegúrese de poder ver la palabra “GO” en la ventanilla.



16. Presione el botón de inyección hasta que el “0” esté alineado con la muesca en la ventanilla indicadora de dosis. Debe ver y sentir que la perilla de dosificación vuelve a “0”. **Cuente lentamente hasta 10.**



Nota importante sobre la inyección:

Para evitar la administración de una dosis insuficiente, debe mantener la aguja en la piel durante 10 segundos DESPUÉS de presionar el botón de inyección.



17. Retire la aguja del muslo.

- Durante este paso es normal que aparezcan 1 o 2 gotas de líquido en la aguja.
- Si piensa que no ha recibido la dosis completa, no administre otra dosis. Contacte con su médico. Puede que deba tomar calcio y vitamina D.

18. Con cuidado, vuelva a tapar la aguja expuesta con el capuchón grande de la aguja, levantándolo con un movimiento de palanca.

- Verifique que la aguja haya entrado hasta el fondo en el capuchón.



19. Desenrosque el capuchón de la aguja (con la aguja de la pluma adentro) en sentido contrario a las agujas del reloj, mientras sostiene el cartucho.

- No comparta con nadie su pluma o agujas. Podría transmitir o contagiarse una infección.



20. Deseche la aguja usada en un recipiente para objetos cortantes y punzantes.

Pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero cómo desechar correctamente un recipiente para objetos cortantes y punzantes ya lleno.



21. Vuelva a poner el capuchón en la pluma.

- La pluma debe tener un cartucho puesto antes de poder ponerle el capuchón.
- Alinee el clip de la pestaña en la pluma.
- Presione el capuchón y la pluma hasta que oiga un "clic".



22. Guarde la pluma de Natpar en la nevera.

Conservación del medicamento

Los cartuchos de Natpar y toda pluma con un cartucho mezclado deben conservarse siempre en la nevera (entre 2°C y 8°C).

- **NO** congelar el cartucho.
- **NO** utilizar un cartucho que haya sido congelado.
- Desechar todos los cartuchos ya mezclados de más de 14 días de antigüedad.